

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年5月15日 (15.05.2003)

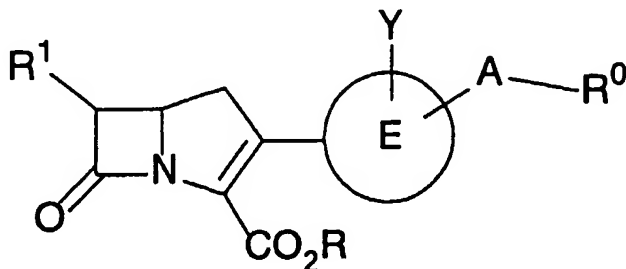
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/040146 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 477/00, A61K 31/407, 31/4439, 31/454, 31/5377, A61P 31/04
- (74) 代理人: 五十部 稔 (ISOBE, Yutaka); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-9 8 住友製薬株式会社 知的財産部内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/11477
- (22) 国際出願日: 2002年11月1日 (01.11.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-339195 2001年11月5日 (05.11.2001) JP  
特願2002-145485 2002年5月20日 (20.05.2002) JP
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2-8 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 砂川 洵 (SUNAGAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒664-0875 兵庫県伊丹市野間北5-2-4-303 Hyogo (JP). 佐々木 章 (SASAKI, Akira) [JP/JP]; 〒665-0868 兵庫県宝塚市中山荘園1-37-1-306 Hyogo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL CARBAPENEM COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 新規なカルバペネム化合物



[ 1 ]

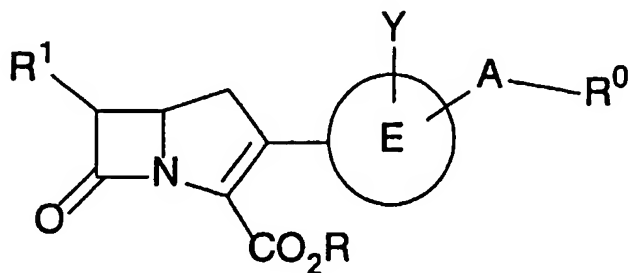
(57) Abstract: Novel carbapenem compounds represented by the following general formula [1] or pharmaceutically acceptable salts thereof: [1] wherein the ring E represents a benzene ring or a thiophene ring; R<sup>1</sup> represents alkyl, etc.; A represents alkylene, etc.; R<sup>0</sup> represents hydrogen, carbamoyl, carboxyl, etc.; R represents hydrogen, etc.; and Y represents hydrogen, alkyl, etc. It is intended to provide  $\beta$ -lactam drugs having an excellent antimicrobial activity against influenza viruses which have acquired broad resistance to the existing  $\beta$ -lactam drugs as the results of penicillin binding protein (PBP) mutations in gram-positive strains and gram-negative strains over a wide scope, in particular, penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), etc.

[続葉有]



(57) 要約:

式 [ 1 ] :



〔式中、環 E はベンゼン環またはチオフェン環を表し、R<sup>1</sup>はアルキル基等を表し、A はアルキレン鎖等を表し、R<sup>0</sup>は水素原子、カルバモイル基、カルボキシル基等を表し、R は水素原子等を表し、Y は水素原子、アルキル基等を表す。〕で表される新規なカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特にペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い  $\beta$ -ラクタム薬剤を提供する。

## 明 細 書

## 新規なカルバペネム化合物

技術分野

- 5      本発明は、新規なカルバペネム化合物に関する。詳細には、母核である 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの 3 位に、置換フェニルまたは置換チエニルが直接置換したカルバペネム化合物に関する。更には、これらを有効成分として含有する抗菌剤に関する。

背景技術

- 10      これまで開発・上市されてきたカルバペネム化合物は、消化管からの吸収性が乏しく、そのため、临床上はいずれも注射剤として主に静脈注射での使用が行われているにすぎなかった。しかし、臨床の場合においては、患者の事情や治療目的等の点で、薬剤投与に関して、いくつかの投与経路を選択できることが望ましい。特に、経口抗菌剤は、注射剤と比較し患者への投与が容易で簡便であることもあり、患者の在宅治療と言う点で、より利便性が高く、
- 15      临床上の有用性は極めて高いものがある。とりわけ近年分離頻度の増加が見られ临床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) や  $\beta$ -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (B L N A R) などペニシリン結合蛋白 (P B P) 変異にと
- 20      もない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、安全性に優れ、かつ経口投与が可能なカルバペネム化合物の開発が临床上も強く望まれていたが、現在までに上市されたものは皆無である。従来、経口投与が可能なカルバペネム化合物として研究・開発されたものとしては、例えば三環性カルバペネム化合物が開示されている (W092/03437)。この化合物は炭素-炭素結合を介して縮環した側鎖部分をその構造的な特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化しているが、臨床の場での安全性などについてはいまだ不明である。それ以外には、例えば種々の 1 $\beta$ -メチルカル
- 25      ルバペネム化合物が知られている (特開平 2-49783、特開平 8-53453、W098/34936、W099/57121、特開平 4-279588、特開平 2-223587、Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Mar. 1999, p460—464)。これらはいずれも、化学的安定性ならびに生体内安定性の向上に寄与すると

される1 $\beta$ -メチル基ならびにスルフィド結合を介した側鎖部分を有することを構造的特徴とし、経口吸収性を向上させるためにプロドラッグ化している。とりわけ特開平 2-49783 ならびに特開平 8-53453 に記載された化合物については臨床試験が行われているが、安全性などについてはいまだ不明である。

- 5 一方で、側鎖構造として炭素-炭素結合を介したアリール環を有するカルバペネム化合物は1980年代から知られている(米国特許 US4775669、米国特許 US5258509、Tetrahedron, 1983 年, 第 39 巻, p2531-2549、Journal of Medicinal Chemistry, 1987 年, 第 30 巻, p871-880)。これら化合物については、他にも多数の報告例があるものの、いずれも注射剤としての研究・開発が展開されているにとどまり、経口剤としての応用はなされていない。

10

#### 発明の開示

本発明は広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や $\beta$ -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有すると共に経口吸収性の高いカルバペネム薬剤を提供することを目的とする。

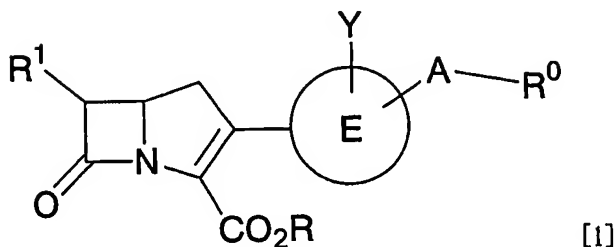
- 20 本発明者らは種々の検討を行った結果、カルバペネム化合物の母核である 7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプト-2-エンの 3 位に直接置換フェニルまたは置換チエニルが導入された化合物が高い抗菌活性を示し、広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や $\beta$ -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PBP) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。また、2 位のカルボキシル基に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入した化合物が、経口投与において消化管からの吸収性に優れ、生体内で 2 位脱エステル体となり強力な抗菌活性を示
- 25



すことを見出し、また、腎デヒドロペプチダーゼに対しても優れた耐性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は、

1. 式 [1] :

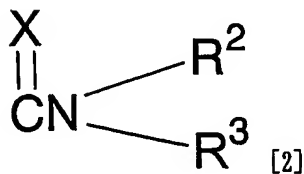


[式中、環Eはベンゼン環またはチオフエン環を表す。

$R^1$ は $C_1-C_3$ アルキルまたは水酸基により置換された $C_1-C_3$ アルキルを表す。

Aは $-(CH_2)_r-$  (式中、 $r$ は1~3を表す)、 $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_t-$  (式中、 $s$ および $t$ はそれぞれ独立して0~3を表す)、 $-(CH_2)_s-S-(CH_2)_t-$  (式中、 $s$ および $t$ は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-(CH_2)_t-$  (式中、 $s$ および $t$ は前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_t-$  (式中、 $R^a$ 、 $s$ および $t$ は前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_t-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $s$ および $t$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)を表す。

$R^0$ は水素原子または式 [2] :

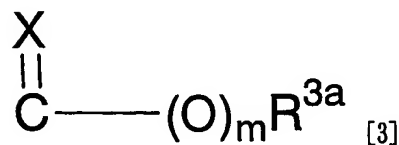


(式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、 $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、③置換されていてもよい $C_3-C_7$ シクロ

アルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリー  
 ル、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、  
 もしくは⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 $R^2$ および $R^3$   
 が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成する

5 こともできる。)を表すほか、

下記式 [3] :



(式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、mは0または1を表し、 $R^{3a}$ は水素原子、  
 置換されていてもよい $C_1$ — $C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3$ — $C_7$ シクロアルキル、  
 10 置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換され  
 ていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、または置換され  
 ていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すが、Xが酸素原子でかつ $m=1$ の場合に限って  
 $R^{3a}$ はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともで  
 きる。ただし、 $t=0$ でかつ $m=1$ の場合には $R^{3a}$ は水素原子以外の基を表す。)を表す。

15 Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

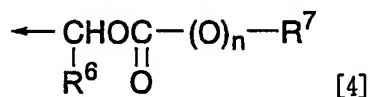
Yは水素原子、 $C_1$ — $C_6$ アルキル、 $C_3$ — $C_7$ シクロアルキル、保護されていてもよい水酸  
 基、 $C_1$ — $C_6$ アルキルオキシ、 $C_1$ — $C_6$ アルキルチオ、 $C_2$ — $C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2$   
 — $C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2$ — $C_7$ アルキルオキシカルボニル、保護されていても  
 よいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{OCONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4$   
 20  $\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ もしくは $-\text{NR}^4\text{CONR}^4\text{R}^5$ を表す  
 か、または保護されていてもよい水酸基、 $C_1$ — $C_6$ アルキルオキシ、 $C_1$ — $C_6$ アルキルチオ、  
 $C_2$ — $C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2$ — $C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2$ — $C_7$ アルキルオ  
 キシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、  
 $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{OCONR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CONR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4$   
 25  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ および $-\text{NR}^4\text{CONR}^4\text{R}^5$ から選択される置換基で置換された $C_1$ — $C_6$ ア

ルキルを表わす。ただし、アミノは適当な保護基により保護されていてもよい。Yは環Eに複数置換することもできる。

- R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、③置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内に  
 5 ヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくは⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

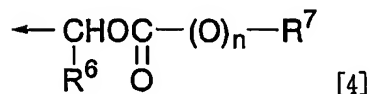
- 10 2. 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[4]：



[式中、R<sup>6</sup>は水素原子またはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表す。R<sup>7</sup>は置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキルを表す。nは0または1を表す。]

- 15 16. 2. 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[4]：

3. Rが、式[4]：



[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびnは上記2における意味と同義である。]

- 20 17. 2. 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[4]：

4. Rがピパロイルオキシメチルである上記1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5. Rが水素原子である上記1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

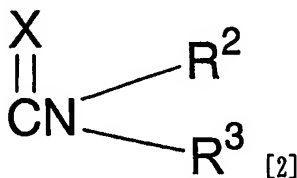
- 25 6. R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルである上記1～5のいずれか記載のカルバペネム化合物

またはその医薬品として許容される塩。

7.  $R^0$ が水素原子である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

8.  $R^0$ が、式[2]：

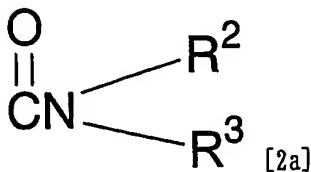
5



[式中、X、 $R^2$ および $R^3$ は上記1における意味と同義である。]で表される基である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

9.  $R^0$ が、式[2a]：

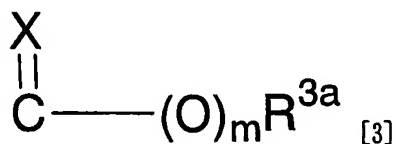
10



[式中、 $R^2$ および $R^3$ は上記1における意味と同義である。]で表される基である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

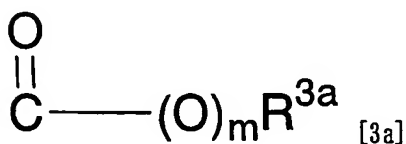
10.  $R^0$ が、式[3]：

15



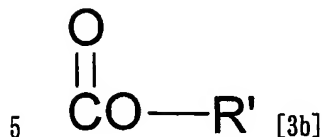
[式中、X、mおよび $R^{3a}$ は上記1における意味と同義である。]で表される基である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

11.  $R^0$ が、式[3a]：



[式中、mおよび $R^{3a}$ は上記1における意味と同義である。]で表される基である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

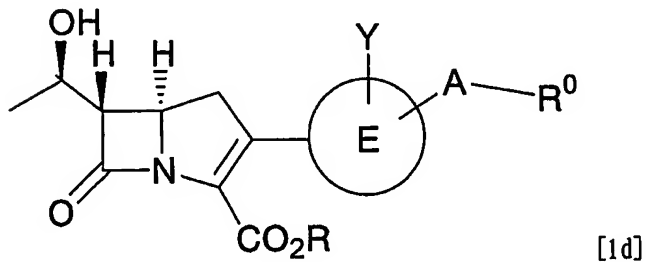
12.  $R^0$ が、式[3b]：



[式中、 $R'$ は生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。]で表される基である上記1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

13. 式[1d]：

10



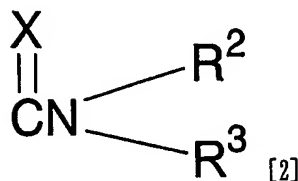
[式中、環Eはベンゼン環またはチオフエン環を表す。

Aは $-(CH_2)_r-$  (式中、rは1～3を表す)、 $-(CH_2)_s-O-(CH_2)_t-$  (式中、sおよびtはそれぞれ独立して0～3を表す)、 $-(CH_2)_s-S-(CH_2)_t-$  (式中、sおよびtは前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-(CH_2)_t-$  (式中、sおよびtは前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_t-$  (式中、 $R^a$ 、sおよびtは前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_s-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_t-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、sおよびtは前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)を表す。

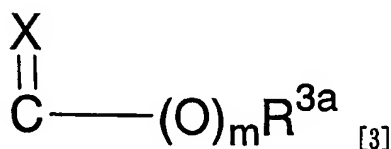
15

20

R<sup>0</sup>は水素原子または式〔2〕：



- (式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、③置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくはは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくはは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくはは⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を形成することもできる。)を表すほか、  
下記式〔3〕：



- (式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、mは0または1を表し、R<sup>3a</sup>は水素原子、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、置換されていてもよい、もしくはは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、または環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくはは置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すが、Xが酸素原子でかつm=1の場合に限ってR<sup>3a</sup>はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、t=0でかつm=1の場合にはR<sup>3a</sup>は水素原子以外の基を表す。)を表す。

Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

Yは水素原子、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、保護されていてもよい水酸基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>

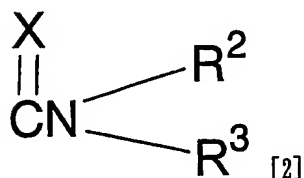
- C<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>もしくは—NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>を表すか、または保護されていてもよい水酸基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、
- 5 C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>および—NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から選択される置換基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表わす。ただし、アミノは適当な保護基により保護されていてもよい。Yは環Eに
- 10 複数置換することもできる。

- R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、③置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでもよいアラルキル、もしくは⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテ
- 15 ロ環を表すか、または、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

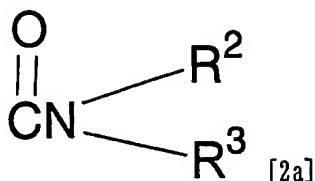
14. R<sup>0</sup>が水素原子である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 20 15. R<sup>0</sup>が、式[2]：



[式中、X、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記13における意味と同義である。] で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

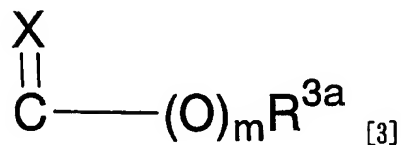
16.  $R^0$ が、式[2a] :



[式中、 $R^2$ および $R^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記1

5 3記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

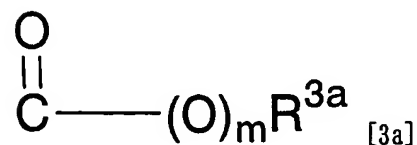
17.  $R^0$ が、式[3] :



[式中、X、mおよび $R^{3a}$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記

13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10 18.  $R^0$ が、式[3a] :

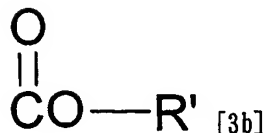


[式中、mおよび $R^{3a}$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13

記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

19.  $R^0$ が、式[3b] :

15



[式中、 $R'$ は上記12における意味と同義である。]で表される基である上記13記載の

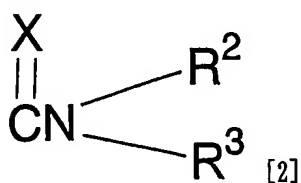
カルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。



20. Rが水素原子である上記13～19のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

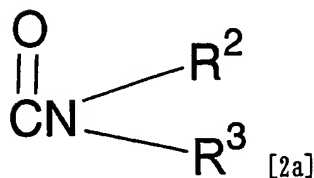
21. 環Eがベンゼン環、R<sup>0</sup>が水素原子である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5 22. 環Eがベンゼン環、R<sup>0</sup>が、式[2]：



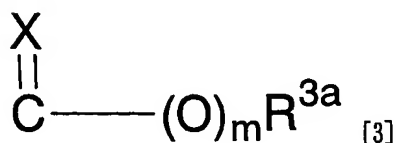
[式中、X、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10 23. 環Eがベンゼン環、R<sup>0</sup>が、式[2a]：



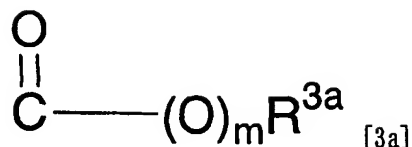
[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

15 24. 環Eがベンゼン環、R<sup>0</sup>が、式[3]：



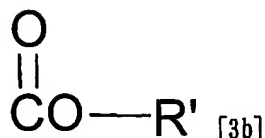
[式中、X、mおよびR<sup>3a</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

25. 環Eがベンゼン環、R<sup>0</sup>が、式[3a]：



〔式中、 $m$ および $\text{R}^{3a}$ は上記13における意味と同義である。〕で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

26. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[3b]：



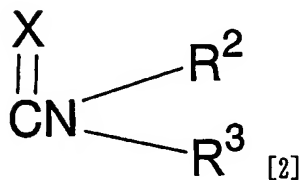
〔式中、 $\text{R}'$ は上記12における意味と同義である。〕で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

27.  $\text{R}$ が水素原子である上記21～26のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

28. 環Eがベンゼン環、Aが $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---O---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0～3を表す）、 $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---S---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す）、 $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---NR}^a\text{---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^a$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1\text{---C}_6$ アルキルを表す）、 $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---NR}^a\text{---CR}^b\text{=N---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $\text{R}^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^b$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1\text{---C}_6$ アルキルを表す）、もしくは $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---NR}^a\text{---C(---NR}^b\text{R}^c\text{)=N---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^c$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1\text{---C}_6$ アルキルを表す）、 $\text{R}^0$ が水素原子である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

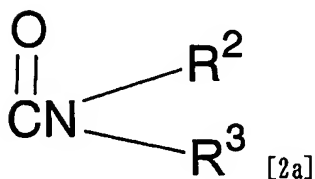
29. 環Eがベンゼン環、Aが $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---O---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0～3を表す）、 $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---S---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す）、 $\text{---}(\text{CH}_2)_v\text{---NR}^a\text{---}(\text{CH}_2)_w\text{---}$ （式中、 $v$ および $w$

- は前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$ (式中、 $R^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$ (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[2] :



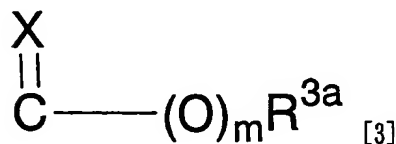
- [式中、 $X$ 、 $R^2$ および $R^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 3.0. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$ (式中、 $R^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$ (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[2a] :



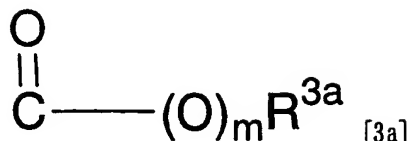
[式中、 $R^2$ および $R^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

31. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[3]：



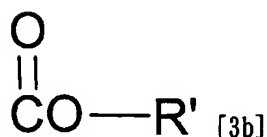
(式中、 $X$ 、 $m$ および $R^{3a}$ は上記13における意味と同義である。)で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

32. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$  (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[3a]：



(式中、 $m$ および $\text{R}^{3a}$ は上記13における意味と同義である。)で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

33. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ のいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{S}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^a$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルを表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{CR}^b=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、 $\text{R}^a$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^b$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{C}(-\text{NR}^b\text{R}^c)=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $v$ および $w$ は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^c$ は水素原子または置換されていてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキルを表す)、 $\text{R}^0$ が、式[3b]：

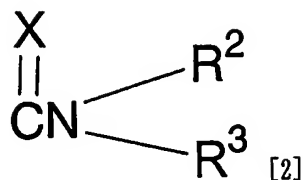


- 15 [式中、 $\text{R}'$ は上記12における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

34.  $\text{R}$ が水素原子である上記28~33のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

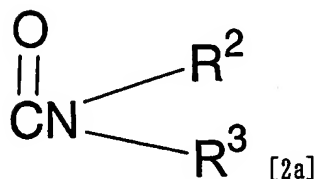
35. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が水素原子である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

36. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、式[2]：



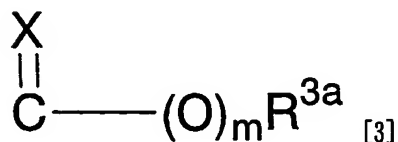
[式中、X、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 37. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、式[2a]：



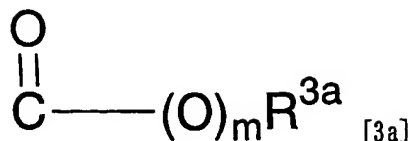
- 10 [式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

38. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、式[3]：



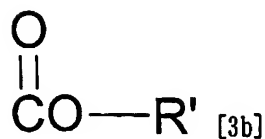
- 15 [式中、X、mおよび $\text{R}^{3a}$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

39. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、式[3a]：



[式中、 $m$ および $\text{R}^{3a}$ は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

40. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、  
5  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、式[3b]：

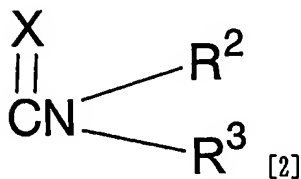


[式中、 $\text{R}'$ は上記12における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 10 41.  $\text{R}$ が水素原子である上記35～40のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

42. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、  
15  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}$ がピバロイルオキシメチル、  
 $\text{R}^0$ が水素原子である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

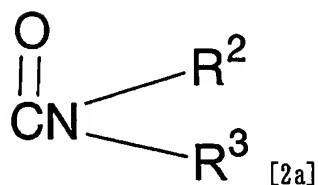
43. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、  
 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}$ がピバロイルオキシメチル、  
 $\text{R}^0$ が、式[2]：



[式中、X、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

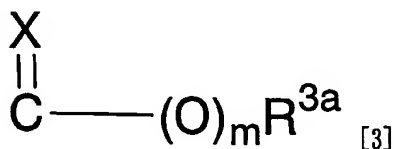
44. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピパロイルオキシメチル、

5 R<sup>0</sup>が、式[2a]：



[式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

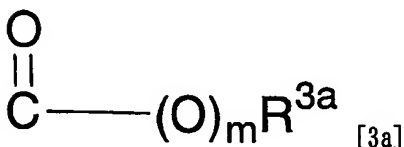
10 45. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピパロイルオキシメチル、R<sup>0</sup>が、式[3]：



[式中、X、mおよびR<sup>3a</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記

15 13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

46. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピパロイルオキシメチル、R<sup>0</sup>が、式[3a]：



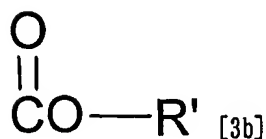
20 [式中、mおよびR<sup>3a</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基である上記13



記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

47. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、 $R^0$ が、式[3b]：

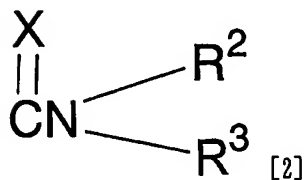
5



[式中、 $R'$ は上記12における意味と同義である。]で表される基である上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

48. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、 $R^0$ が水素原子、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

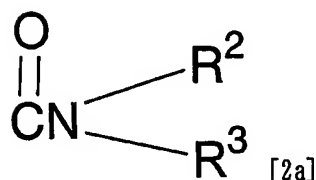
49. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、Yが水素原子、 $R^0$ が、式[2]：



[式中、X、 $R^2$ および $R^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

50. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、Yが水素原子、 $R^0$ が、式[2a]：

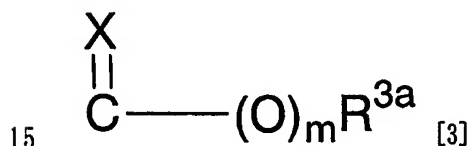
5



[式中、 $R^2$ および $R^3$ は上記13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10

51. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、Yが水素原子、 $R^0$ が、式[3]：



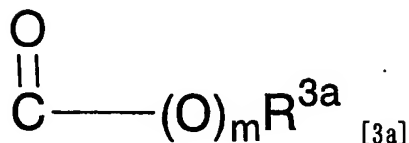
15

[式中、X、mおよび $R^{3a}$ は上記13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

20

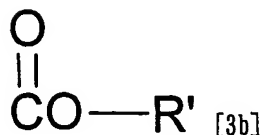
52. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、

Yが水素原子、R<sup>0</sup>が、式[3a]：



[式中、mおよびR<sup>3a</sup>は上記13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

53. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、  
10 Yが水素原子、R<sup>0</sup>が、式[3b]：



[式中、R'は上記12における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

54. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、R<sup>0</sup>がCONH<sub>2</sub>で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

55. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、R<sup>0</sup>がCONHMeで表される

基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

56. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、  
5  $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONMe_2$ で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

57. Yが水素原子である上記54～56のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその  
10 医薬品として許容される塩。

58. Rが水素原子である上記54～57記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

59. 環Eがベンゼン環、Rがピパロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、  
15  $R^0$ が $CONH_2$ で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

60. 環Eがベンゼン環、Rがピパロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、  
20  $R^0$ が $CONHMe$ で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

61. 環Eがベンゼン環、Rがピパロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、  
25  $R^0$ が $CONMe_2$ で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 2. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載
- 5 のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 6 3. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ あるいは $-CH_2-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 10 6 4. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ あるいは $-O-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 15 6 5. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 20 6 6. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 25 6 7. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ あるいは $-CH_2-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 6 8. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$

あるいは $-O-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

69. 環 $E$ がベンゼン環、 $R$ がピバロイルオキシメチル、 $A$ が $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2N$   
5  $H-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

70. 環 $E$ がベンゼン環、 $R$ がピバロイルオキシメチル、 $A$ が $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$   
10  $-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONMe_2$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

71. 環 $E$ がベンゼン環、 $R$ がピバロイルオキシメチル、 $A$ が $-(CH_2)_2-$ あるいは $-CH_2-$ 、 $R^0$ が $CONMe_2$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザ  
15 ビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

72. 環 $E$ がベンゼン環、 $R$ がピバロイルオキシメチル、 $A$ が $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ あるいは $-O-$ 、 $R^0$ が $CONMe_2$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザ  
20 ビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

73. 環 $E$ がベンゼン環、 $R$ がピバロイルオキシメチル、 $A$ が $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2N$   
 $H-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONMe_2$ 、 $Y$ が水素原子であり、ベンゼン環上で $A$ が7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、上記13記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 25 74. 上記1～73のいずれか記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

75. 上記1～73のいずれか記載のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容さ

れる塩を有効成分とする抗菌剤。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の第1態様は、上記のカルバペネム化合物に関するものである。次に本明細書にお  
5 いて言及される各種用語およびその好適な例について説明する。

R<sup>1</sup>における「C<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イ  
ソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。好適なものとし  
てはエチルあるいはイソプロピルが挙げられる。

R<sup>1</sup>における「水酸基により置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>3</sub>アルキル」としては例えばヒドロキシメ  
10 チル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、  
1-ヒドロキシプロピル等の炭素数1～3のものが挙げられる。好適なものとしては1-ヒ  
ドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルあるいは1-ヒドロキシ-1-メチルエチルが挙げ  
られる。特に好適なものとしては1-ヒドロキシエチルが挙げられる。

「C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、  
15 n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖状または分  
枝鎖状の炭素数1～6のものが挙げられる。好適なものとしては例えばメチル、エチル、n  
-プロピル、イソプロピル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数1～3のものが挙げられる。  
特に好適なものとしてはメチルあるいはエチルが挙げられる。

「環内にヘテロ原子を含んでもよいアリール」としては例えば、フェニル、ピリジル、  
20 ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イ  
ソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、インドリル、ベンゾチアゾ  
リル、ナフチル、キナゾリル、イソキナゾリル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ば  
れる0～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環が挙げ  
られる。好適なものとしてはピリジル、ピリミジル、ピリダジル、チエニル、フリル、ピロ  
25 リル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルある  
いはトリアゾリルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジル、チエニル、フリル、ピ  
ロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルあるいはチアゾリルが挙げられる。

「環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル」としては例えば、ペンジル、フェニルエチル、ピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、トリアゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチアゾリルメチル、ナフチルメチル、キナゾリルメチル、イソキナゾリルメチル等の窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる0～3個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式もしくは縮合多環式芳香環と炭素数1～3のアルキレン鎖との組み合わせから成るものが挙げられる。好適なものとしてはピリジルメチル、ピリミジルメチル、ピリダジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチルあるいはトリアゾリルメチルが挙げられる。特に好適なものとしてはピリジルメチル、チエニルメチル、フリルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソオキサゾリルメチルあるいはチアゾリルメチルが挙げられる。

「 $C_3-C_7$ シクロアルキル」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7のものが挙げられる。

「置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル」、「置換されていてもよい $C_3-C_7$ シクロアルキル」、「置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール」及び「置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル」の置換基としては、例えば水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-OCONR^4R^5$ 、 $-CONR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^4SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4CONR^4R^5$  ( $R^4$ および $R^5$ は前記と同義である。)、 $-COOCH_2OCOR^8$  ( $R^8$ は $C_1-C_6$ アルキルを表わす。)等が挙げられる。これらの置換基は適当な保護基により保護されていてもよい。置換位置は化学的に可能な位置であれば制限はなく、一箇所あるいは複数箇所の置換が可能である。



「 $C_1-C_6$ アルキルオキシ」としては、例えばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 $n$ -ペンチルオキシ、 $n$ -ヘキシルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが挙げられる。好適なもの  
5 としてはメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1～3 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメトキシあるいはエトキシが挙げられる。

「 $C_1-C_6$ アルキルチオ」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、 $n$ -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 $n$ -ブチルチオ、イソブチルチオ、 $tert$ -ブチルチオ、 $n$ -ペンチルチオ、 $n$ -ヘキシルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1～6 のものが挙げられる。好適なもの  
10 としてはメチルチオ、エチルチオ、 $n$ -プロピルチオ、イソプロピルチオ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 1～3 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメチルチオあるいはエチルチオが挙げられる。

「 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル」としては、例えばアセチル、プロピオニル、 $n$ -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、 $n$ -ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、 $tert$ -ブチルカルボニル、 $n$ -ペンチルカルボニル、 $n$ -ヘキシルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の $C_2-C_7$ アルキルカルボニルが挙げられる。好適なものとしてはアセチル、プロピオニル、 $n$ -プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2～4 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはアセチルあるいはプロピオ  
15 ニルが挙げられる。  
20

「 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ」としては、例えばアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 $n$ -プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、 $n$ -ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、 $tert$ -ブチルカルボニルオキシ、 $n$ -ペンチルカルボニルオキシ、 $n$ -ヘキシルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシが挙げられる。好適なものとしてはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、 $n$ -プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数 2～4 のものが挙げられる。特に好適なものとしてはアセチルオキシあ  
25

るいはプロピオニルオキシが挙げられる。

「 $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 $n$ -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、 $n$ -ペンチルオキシカルボニル、 $n$ -ヘキシルオキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニルが挙げられる。好適なものとしてはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル等の直鎖状または分枝鎖状の炭素数2~4のものが挙げられる。特に好適なものとしてはメトキシカルボニルあるいはエトキシカルボニルが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられ、好適なものとしては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

$R^2$ および $R^3$ において好適なものとしては水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_8$ アルキル、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。特に好適なものとしては水素原子、置換されていてもよいメチル、置換されていてもよいエチル、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$ および $R^{3a}$ における「3ないし7員のヘテロ環」ならびに $R^2$ および $R^3$ が一緒になって窒素原子と共に形成する場合の「3ないし7員のヘテロ環」としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ジヒドロピロール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、テトラヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ヘキサヒドロジアゼピン等の1または2個の窒素原子、0または1個の硫黄原子および0または1個の酸素原子を有する飽和または不飽和の3ないし7員のヘテロ環が挙げられる。好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピリジン、ピペラジン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリンあるいはチオモルホリンが挙げられる。特に好適なものとしてはアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロピ

リジン、チアゾリン、チアゾリジンあるいはモルホリンが挙げられる。

$R^{3a}$ において好適なものとしては水素原子、置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。特に

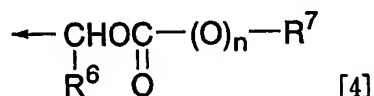
5 好適なものとしては水素原子、置換されていてもよいメチル、置換されていてもよいエチル、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキルが挙げられる。

「置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環」の置換基としては、例えば $C_1-C_6$ アルキル、水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニル、カルボキシル、ハロゲン原子、シアノ等が挙げられる。

10

「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」としては、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する限りいかなるものも含み、プロドラッグと総称される化合物群に誘導する際に使用される基が挙げられる。好ましい基としては、式〔4〕：

15



〔式中、 $R^6$ 、 $R^7$ および $n$ は前記と同義である。〕で表される基が挙げられる。具体的には、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシメチル、シクロヘキシルアセチルオキシメチル、1-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチル、エトキシカルボニルオキシ-1-エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-1-エチル等が挙げられ、特に好適なものとしては、

20 ピバロイルオキシメチルが挙げられる。また、「生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基」の他の例として、メチル、エチル等の $C_1-C_6$ アルキル、およびメトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-メトキシエトキシメチル等の $C_2-C_{12}$ アルキルオキシアルキル、さらに(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、

25 (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-*t*-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、(5-フェニル-2-オキソ-

1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル等を挙げることができ、特に好適なものとしては、  
(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチルを挙げることができる。

- 5     カルボキシルの保護基としては通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えばメチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等の直鎖状または分枝鎖状のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、例えば2-ヨウ化エチル、2, 2, 2-トリクロロエチル等のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロゲノアルキル、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、イソブトキシメチル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルオキシメチル、例えばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル等のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルカルボニルオキシメチル、例えば
- 10    1-エトキシカルボニルオキシエチル等のC<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> 1-アルキルオキシカルボニルオキシエチル、例えばベンジル、p-メトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル等のアラルキル基、例えばアリル、3-メチルアリル等のC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルケニル、ベンズヒドリル、フタリジル、(2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-メ
- 15    チル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-t-ブチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル、(5-フェニル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル) メチル等が挙げられる。

- 水酸基の保護基、アミノ基、アミジノ基もしくはグアニジノ基の保護基としては、通常用いられる各種の保護基が可能であるが、好適には例えば、tert-ブトキシカルボニル等のC
- 20    <sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキルオキシカルボニル、例えば2-ヨウ化エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等の炭素数1~5のハロゲノアルキルオキシカルボニル、例えばアリルオキシカルボニル等の置換または無置換のC<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルケニルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のアラルキルオキシカル
- 25    ボニル、例えばトリメチルシリル、トリエチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル等が挙げられる。さらに生体内で加水分解されて水酸基および/またはアミノ基、アミジノ基もしくはグアニジノ基を再生する各種保護基を用いることも可能であっ

て、好適には例えば、(5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イル) メトキシカルボニル等が挙げられる。

環Eにおいて好適なものとしてはベンゼン環が挙げられる。

Aにおいて好適なものとしてはrが1~2であるかもしくは、sおよび/またはtが0であるものが挙げられる。特に好適なものとしては $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ が挙げられる。

Xにおける好適なものとしては酸素原子が挙げられる。

Yにおいて好適なものとしては水素原子、保護されていてもよい水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、ハロゲン原子あるいはシアノが挙げられる。特に好適なものとしては水素原子が挙げられる。

本発明のカルバベネム化合物の医薬品として許容される塩は、例えば常用の無毒性塩が挙げられる。その塩としては、例えば分子内に存在するカルボキシル基における塩として例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム等の無機性塩基塩、例えばトリエチルアンモニウム、ピリジニウム、ジイソプロピルアンモニウム等の有機性塩基塩が挙げられ、また、分子内に存在する塩基性基における塩として例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸塩、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸塩等が挙げられる。

本発明のカルバベネム化合物またはその医薬品として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明の第2の態様は、本発明のカルバベネム化合物を有効成分とする医薬に関する。

本発明のカルバベネム化合物は、高い抗菌活性と共に優れた経口吸収性を示し、さらには優れたDHP-1に対する安定性を示すことから、臨床上優れた抗菌剤、特に経口投与抗菌剤となり得ることが示された。

本発明のカルバベネム化合物はスタフィロコッカス・オーレウス、スタフィロコッカス・エピデルミジス、ストレプトコッカス・ピオゲネス、ストレプトコッカス・ニューモニア、

エンテロコッカス・フェカーリスなどのグラム陽性菌、大腸菌、プロテウス属菌、クレブシエラ・ニューモニア、ヘモフィルス・インフルエンザ、淋菌、ブランハメラ菌などのグラム陰性菌を包含する広範囲な病原菌に対し抗菌活性を有する。特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上の大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）やβ-ラクタメー

5 ス非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）などペニシリン結合蛋白（PB P）変異にともない既存 β-ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有することを見出した。

腎酵素であるデヒドロペプチダーゼー I（DHP-I）は天然由来のカルバペネム化合物を容易に分解することが知られているが、カルバペネム類である本発明化合物はDHP-I

10 に対し安定なものもあり単剤での使用が可能であるが、もし必要である場合にはDHP-I 阻害剤との併用も可能である。

本発明のカルバペネム化合物を細菌感染症を治療する抗菌剤として用いるための投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤等による経口投与、または例えば

15 静脈内注射、筋肉内注射、直腸投与等による非経口投与等が挙げられる。

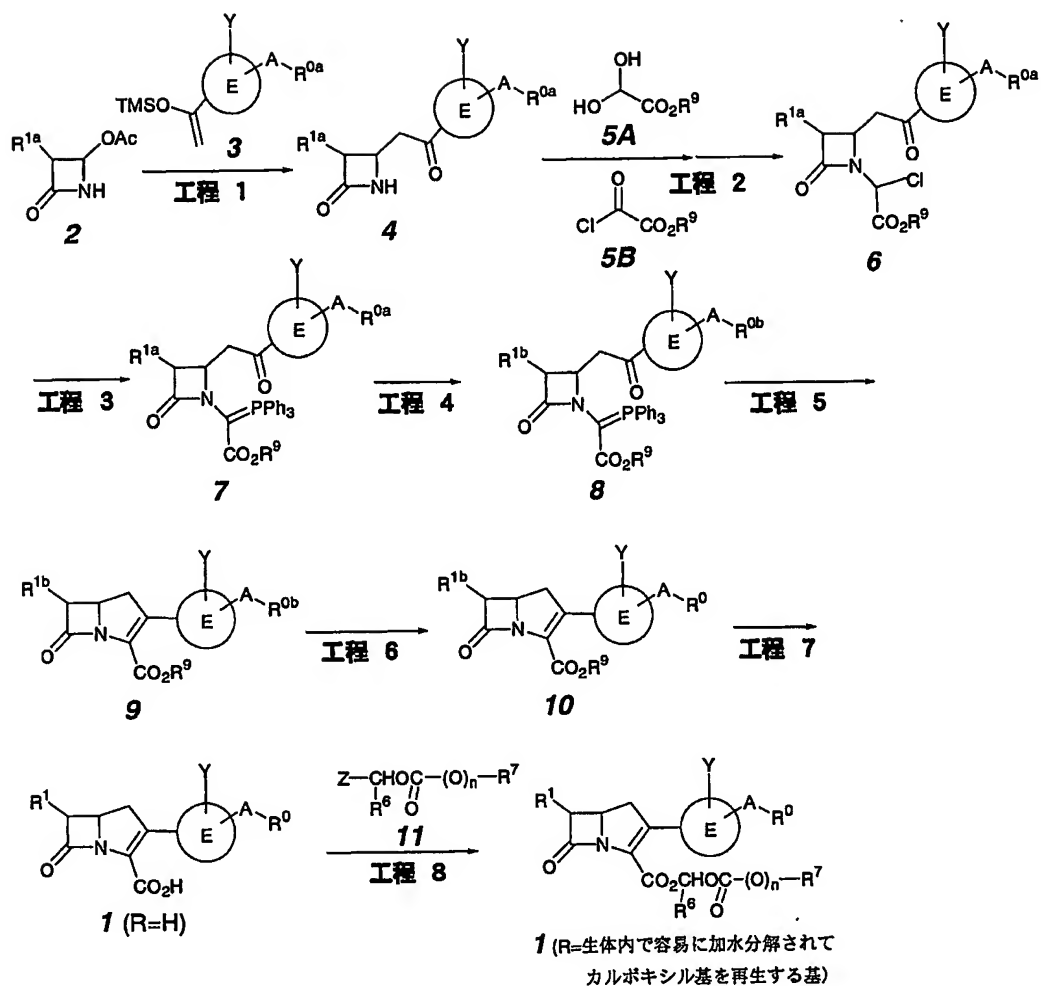
前記の適当な投与剤型は、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤などに活性化物を配合することにより、従来公知の技術を使用して製造することができる。注射剤型で用いる場合には許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤などを添加することもできる。

投与量は症状、年齢、体重、投与形態、投与回数等によって異なるが、通常は成人に対し、

20 一日 100～3000mg を一回または数回に分けて投与する。必要に応じて減量あるいは増量することができる。

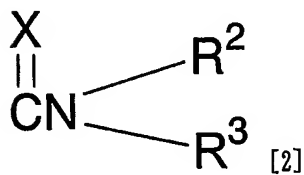
本発明のカルバペネム化合物は種々の公知方法(Tetrahedron, 39, 2531-2549 (1983)、Tetrahedron Letters, 31, 2853-2856(1990), ibid. 34, 3211-3214(1993)、ibid. 36, 4563-4566

25 (1995)、特公平 4-40357 等)により製造することができる。例えばその一例として以下に示す方法が挙げられる。



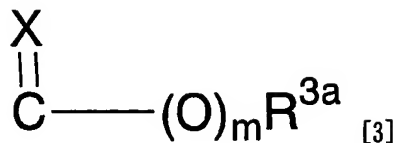
[式中、環E、 $R^1$ 、A、 $R^6$ 、 $R^7$ およびYは前記と同じ意味を表し、 $R^9$ はカルボキシル基の保護基を、 $R^{1a}$ および $R^{1b}$ はそれぞれ炭素数1～3のアルキル基または保護された水酸基により置換された炭素数1～3のアルキルを表し、 $R^{0a}$ および $R^{0b}$ はそれぞれ水酸基、アミ

5 ノ基、アミジノ基、グアニジノ基、あるいはメルカプト基の保護基または式[2]：



(式中、X、 $R^2$ および $R^3$ は前記と同じ意味を表す。)を表すほか、

下記式[3]：



(式中、X、mおよびR<sup>3a</sup>は前記と同じ意味を表す)を表すこともできる。

Zは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表す。]

## 5 工程1：化合物4の製法

化合物2と化合物3を酸触媒の存在下、不活性溶媒中で反応させることにより得られる。酸触媒としては、例えば塩化亜鉛、臭化亜鉛、沃化亜鉛、四塩化スズ、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等が挙げられる。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、モノクロロベンゼン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等が挙げられる。反応温度は-78℃~+60℃の範囲で行われるが、-30℃~+40℃の範囲が好適である。

また、原料化合物3は公知方法(例えば、日本化学会編 新実験化学講座 第14巻 有機化合物の合成と反応 [II] (1977) (丸善株式会社)751頁~875頁や同会編 第4版 実験化学講座 第21巻 有機合成 [III] アルデヒド・ケトン・キノン (1991) (丸善株式会社) 149頁~353頁に記載の方法に準じて製造することができる。)で得られる各種アセトフェノン誘導体またはアセチルチオフェン誘導体をエノールエーテル化することにより得られる。

## 工程2：化合物6の製法

化合物4と化合物5Aとを脱水条件下、不活性溶媒中で加熱することにより相当するヘミアセタール体を得る。不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。反応温度は+50℃~+200℃の範囲で行われるが、+80℃~+150℃の範囲が好適である。また、公知方法(例えば、Journal of Organic Chemistry, 61, 7889-7894 (1996)に記載の方法)に従って化合物4と化合物5Bとを塩基の存在下、不活性溶媒中で反応して得られるイミド体を引き続いて還元することにより相当するヘミアセタール体を得ることもできる。塩基としてはトリエチルアミ



ン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等が挙げられる。イミド化に用いられる不活性溶媒としては塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、モノクロロベンゼン等が挙げられる。イミド化の反応温度は $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $+50^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $+30^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。還元剤としては亜鉛が好適であり、その際の溶媒としては酢酸と塩化メチレン、酢酸と1,2-ジクロロエタン、酢酸とモノクロロベンゼン等の混合溶媒が好適である。還元反応温度は $-50^{\circ}\text{C}$ ～ $+50^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $+30^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

得られたヘミアセタール体を塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩化剤を使用して化合物6を得る。クロル化反応はエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で行う。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～ $+60^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $40^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

#### 工程3：化合物7の製法

化合物6をテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等の不活性溶媒中で、ルチジン、ピリジン、キノリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の塩基の存在下でトリフェニルホスフィンを使用して化合物7を得る。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ ～ $+100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $+10^{\circ}\text{C}$ ～ $+70^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

#### 20 工程4：化合物8の製法

必要に応じて $R^{1a}$ における水酸基の保護基ならびに $R^{0a}$ における保護基の除去と引き続いたの再保護反応を行う。保護基の除去ならびに導入方法はそれ自体公知の方法であり、例えば T. W. Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons Inc., 1981 を参照することができる。

25

#### 工程5：化合物9の製法

化合物8の閉環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン等の不活性溶媒中で、反応温度+

80℃～200℃の範囲で行ない化合物9を得る。

#### 工程6：化合物10の製法

- 化合物9のR<sup>0b</sup>における保護基を除去し、引き続いて必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うことにより化合物10を得る。保護基の除去方法はそれ自体公知の方法であり、例えば T.W.Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons Inc., 1981 を参照することができる。

#### 工程7：カルバペネム化合物1（R＝水素原子）の製法

- 化合物9のR<sup>9</sup>におけるカルボキシル基の保護基を除去することにより、またR<sup>1b</sup>が水酸基の保護基を有している場合は、その水酸基の保護基を除去することにより、カルバペネム化合物1を得ることができる。保護基の除去方法は、酸、塩基、還元剤等で処理するそれ自体公知の方法であり、例えば T.W.Greene: Protective Groups in Organic Synthesis, J. Wiley & Sons Inc., 1981 を参照することができる。また、R<sup>0b</sup>が水酸基、アミノ基、アミノ基、グアニジノ基、あるいはメルカプト基の保護基であった場合には引き続いて必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うこともできる。

#### 工程8：カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）の製法

- 常法に従って、カルバペネム化合物1（R＝水素原子）に生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を導入することによって、カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）を得ることができる。例えば、カルバペネム化合物1（Rが水素原子である）またはそのカルボン酸塩に対して、必要に応じてジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下に化合物11で表される各種ハライドを作用させてエステル化することにより、カルバペネム化合物1（R＝生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基）を得ることができる。反応溶媒は不活性なものであれば特に限定されないが、好適

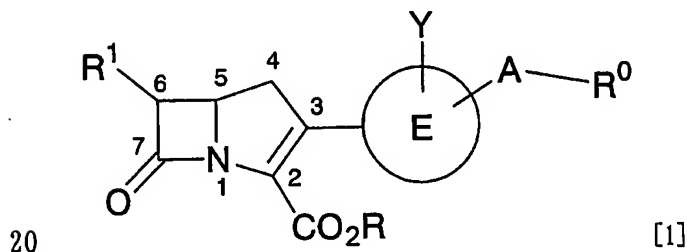
なものとしてジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホラミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン等を挙げることができる。カルボン酸塩としては、好適にはナトリウム塩あるいはカリウム塩等を挙げることができる。反応温度は $-78^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われるが、 $-20^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。また、 $\text{R}^0$ が水酸基、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、あるいはメルカプト基の保護基であった場合には引き続いて必要に応じて公知の化学反応（アシル化、カルバメート化、ウレア化など）を行うこともできる。

以上の工程において、化合物 5A または 5B の段階で  $\text{R}^9$  が生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基である原料を用いて、各工程を経て、カルバペネム化合物 1 ( $\text{R} =$  生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基) を直接製造することもできる。

以上の工程において反応終了後は通常の有機化学的手法により成績体を取り出すことができるが、水溶性の成績体については例えば反応混合物の液性を中性付近とした後、吸着樹脂等を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、目的化合物の溶出する部分を分取し、凍結乾燥することにより反応成績体を得ることができる。

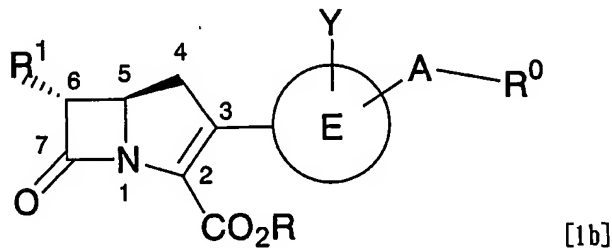
本発明のカルバペネム化合物の製造法は、この製造法によって何ら限定されるものではない。

本発明のカルバペネム化合物には、式 [1] :



に示されるように、母核である 7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプト-2-エンの 5 位、6 位の不斉炭素に基づく光学異性体が存在する。これらの異性体は便宜上すべて単一の式で示されているが、本発明には各不斉炭素原子に基づくすべての異性体および異性体混合物が含まれる。

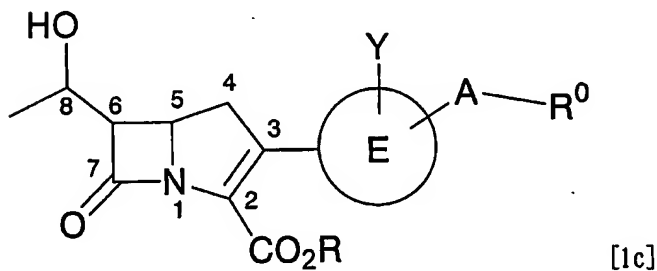
まれる。しかし、好適なものとして、5位の炭素原子がR配位である化合物（（5 R, 6 R）または（5 R, 6 S））を挙げることができ、さらに好適なものとしては、式 [1 b] :



で示される配位を示す化合物が挙げられる。

5

さらに、R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルの場合、式 [1 c] :

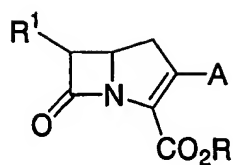


に示されるように8位においてもR配位のもものとS配位の異性体があり、好適なものとしてR配位を挙げることができる。

- 10     3位側鎖のベンゼン環およびチオフェン環上の-A-R<sup>0</sup>の置換位置に関しては、いずれの位置で置換された異性体であってもよい。ベンゼン環の場合、好適なものとしてはメタ位およびパラ位置換体を挙げることができる。

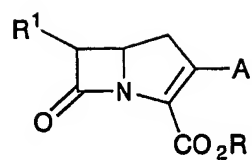
- 15     本発明のカルバペネム化合物の具体例として、例えば以下の例示化合物1~72に示した化合物を挙げることができる。

表 1



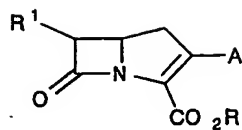
化合物番号	R¹	R	A
1	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
2	CH(OH) CH₃	—CH₂OAc	
3	CH(OH) CH₃		
4	CH(OH) CH₃		
5	CH(OH) CH₃		
6	CH(OH) CH₃		
7	CH(OH) CH₃	H	
8	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

表 2



化合物番号	R¹	R	A
9	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
10	CH(OH) CH₃	—CH₂OAc	
11	CH(OH) CH₃		
12	CH(OH) CH₃		
13	CH(OH) CH₃		
14	CH(OH) CH₃		
15	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
16	CH(OH) CH₃	H	

表 3



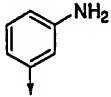
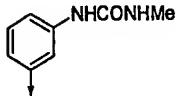
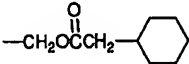
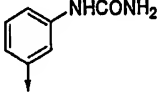
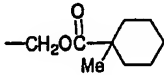
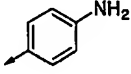
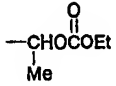
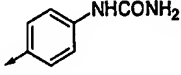
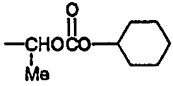
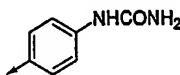
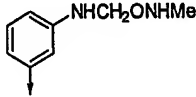
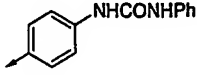
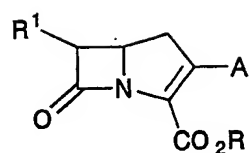
化合物番号	R¹	R	A
17	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
18	CH(OH) CH₃	—CH₂OAc	
19	CH(OH) CH₃		
20	CH(OH) CH₃		
21	CH(OH) CH₃		
22	CH(OH) CH₃		
23	CH(OH) CH₃	H	
24	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

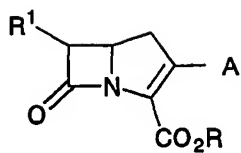
表 4



化合物番号	R <sup>1</sup>	R	A
25	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
26	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
27	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
28	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
29	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
30	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
31	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	
32	CH(OH) CH <sub>3</sub>	—CH <sub>2</sub> OCOt-Bu	

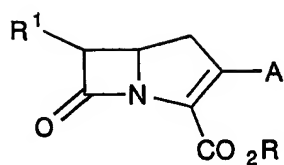


表 5



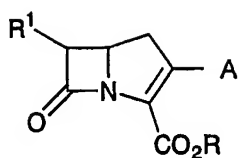
化合物番号	R¹	R	A
33	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
34	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
35	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
36	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
37	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
38	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
39	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
40	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

表 6



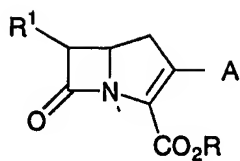
化合物番号	R¹	R	A
41	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
42	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
43	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
44	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
45	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
46	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
47	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
48	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

表7



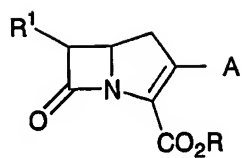
化合物番号	R¹	R	A
49	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
50	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
51	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
52	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
53	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
54	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
55	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
56	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

表 8



化合物番号	R¹	R	A
57	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
58	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
59	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
60	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
61	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
62	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
63	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
64	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	

表 9



化合物番号	R¹	R	A
65	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
66	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
67	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
68	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
69	CH(OH) CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
70	CH₂ CH₃	—CH₂OCOt-Bu	
71	C(OH) (CH₃)₂	—CH₂OCOt-Bu	
72	CH(CH₃)₂	—CH₂OCOt-Bu	

これら例示した化合物においては前述したように立体異性体が存在、またそれ以外にも不斉炭素原子に基づく立体異性体が存在するが、例示化合物はすべての異性体を含むものである。

## 5 実施例

次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによって何ら限定されるものではない。

なお以下の実施例で用いている略号の意味は次の通りである。

Me：メチル基

10 t-Bu：tert-ブチル基

Ph：フェニル基

Ac：アセチル基

Boc：tert-ブトキシカルボニル基

ALOC：アリルオキシカルボニル基

15 TMS：トリメチルシリル基

TES：トリエチルシリル基

TBDMS：tert-ブチル(ジメチル)シリル基

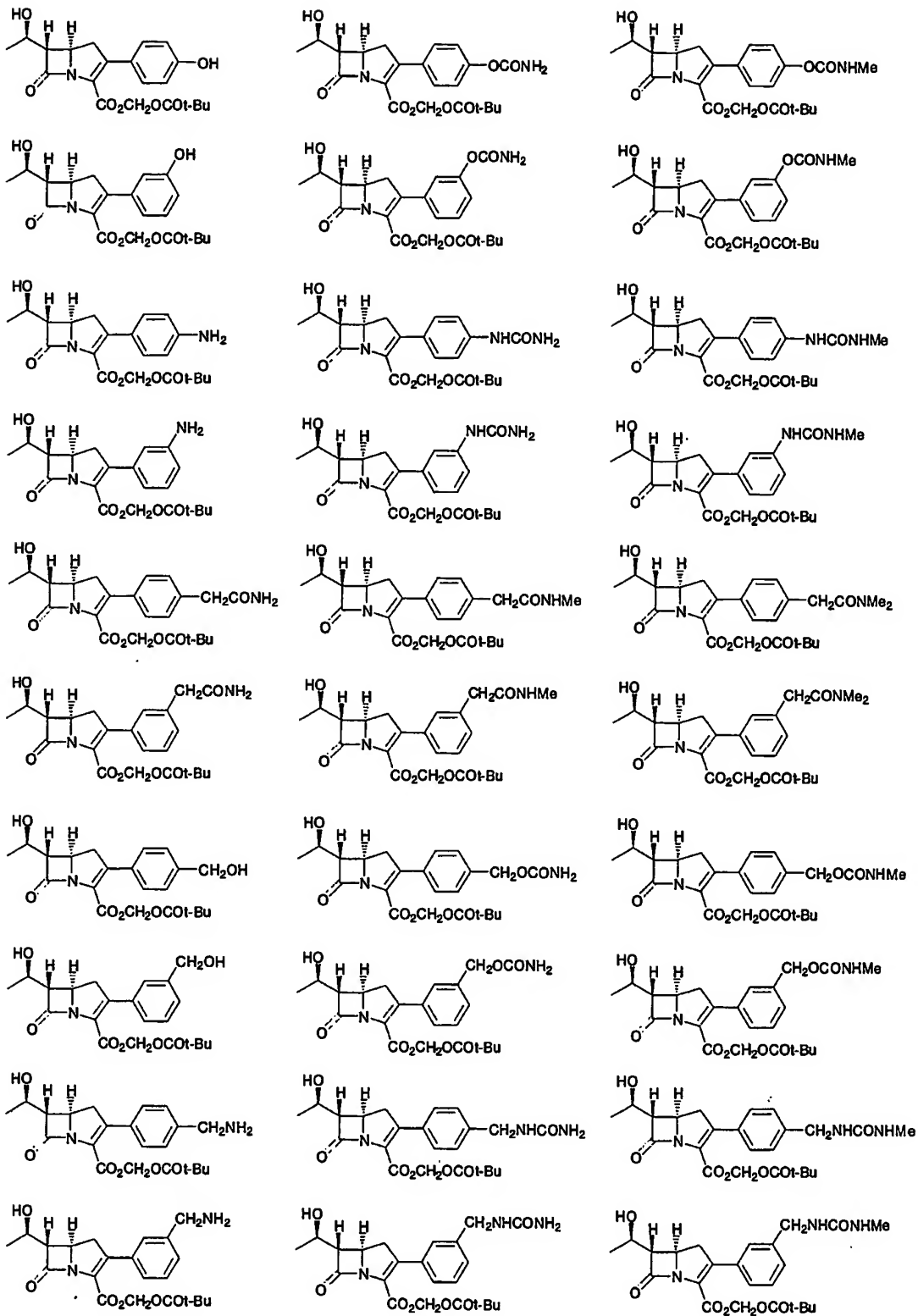
PNB：p-ニトロベンジル基

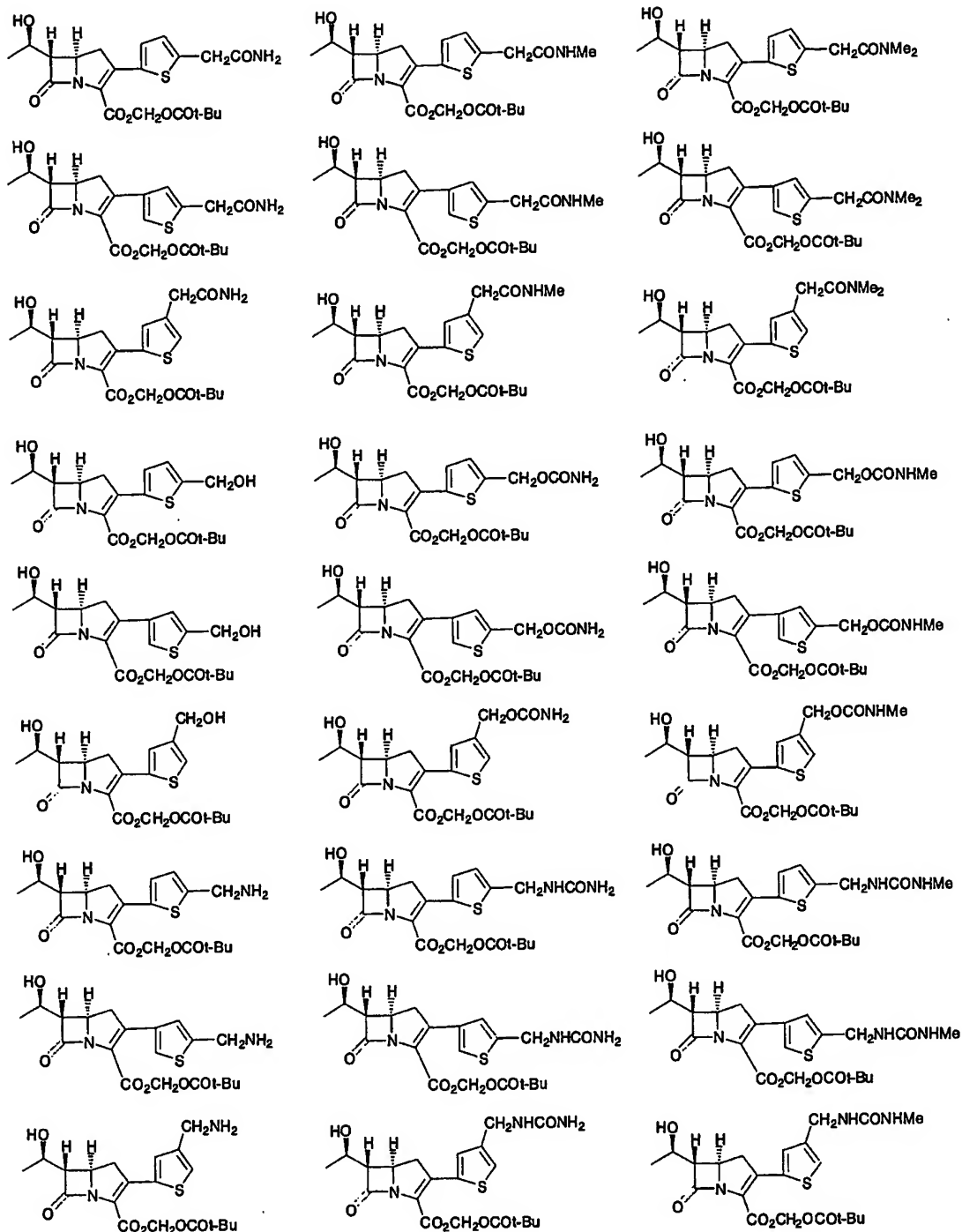
THF：テトラヒドロフラン

20 ATR：全反射吸収法

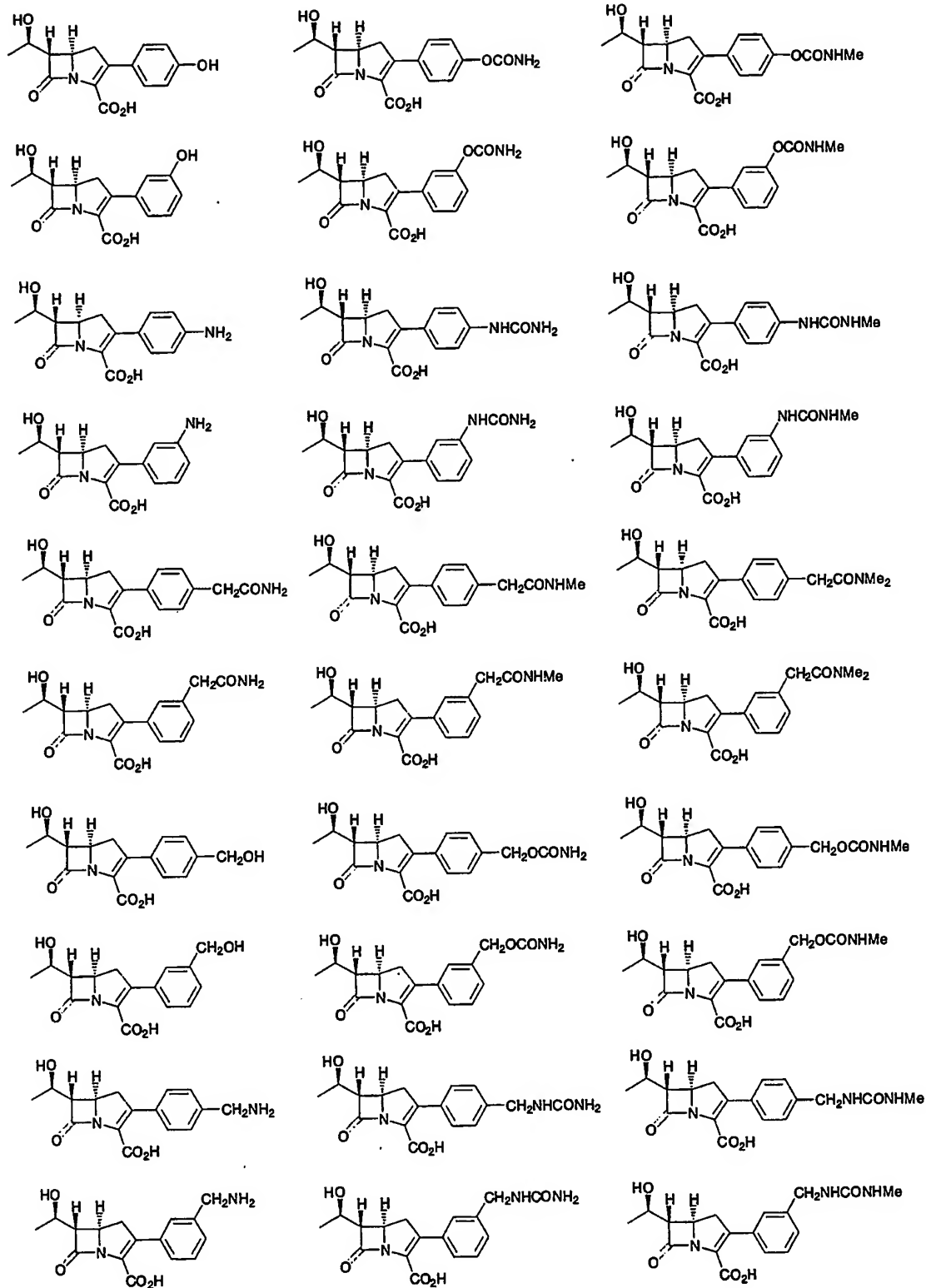
### 実施例 1

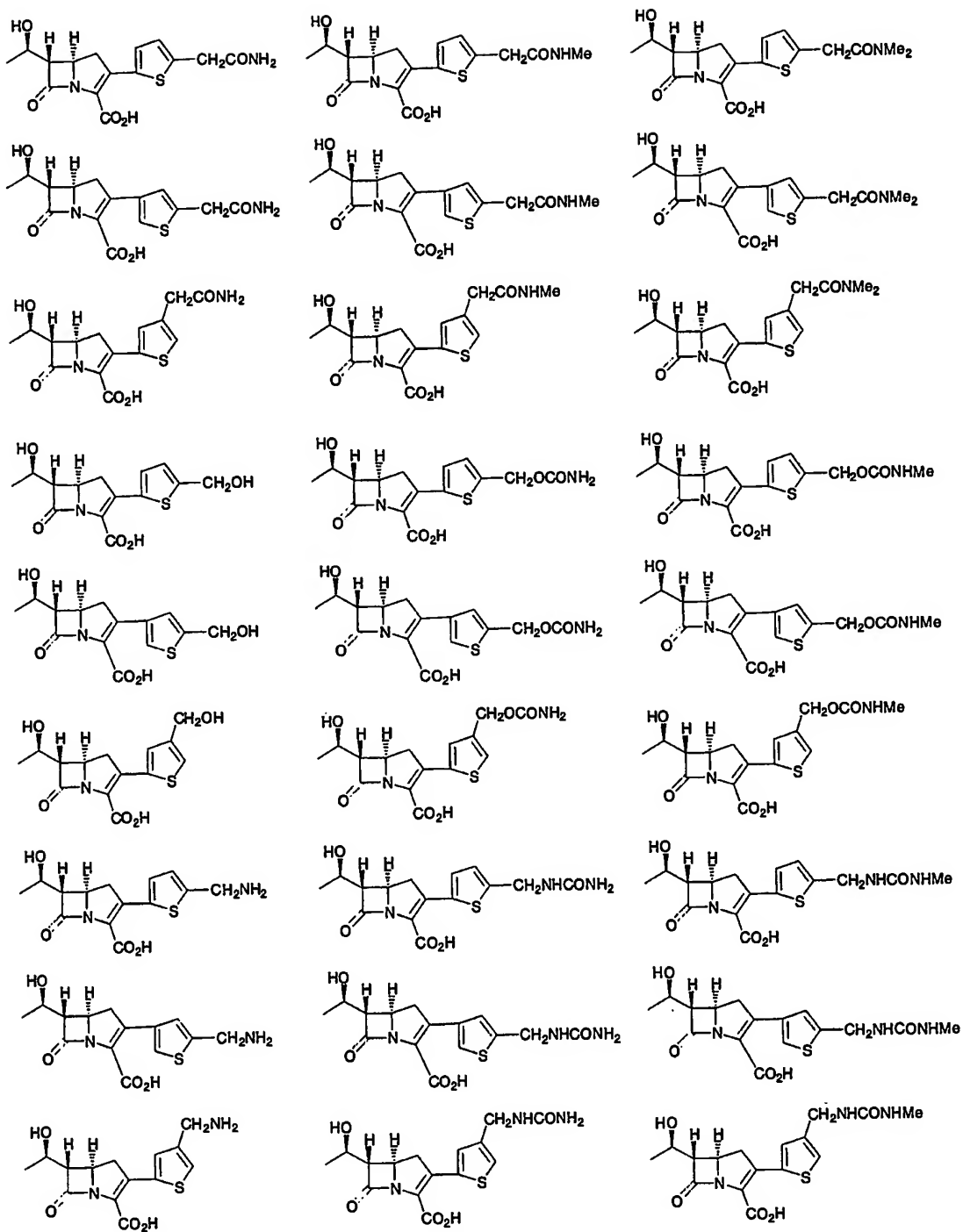
本発明では、下記化合物から選択されるカルバペネム化合物が合成できる。



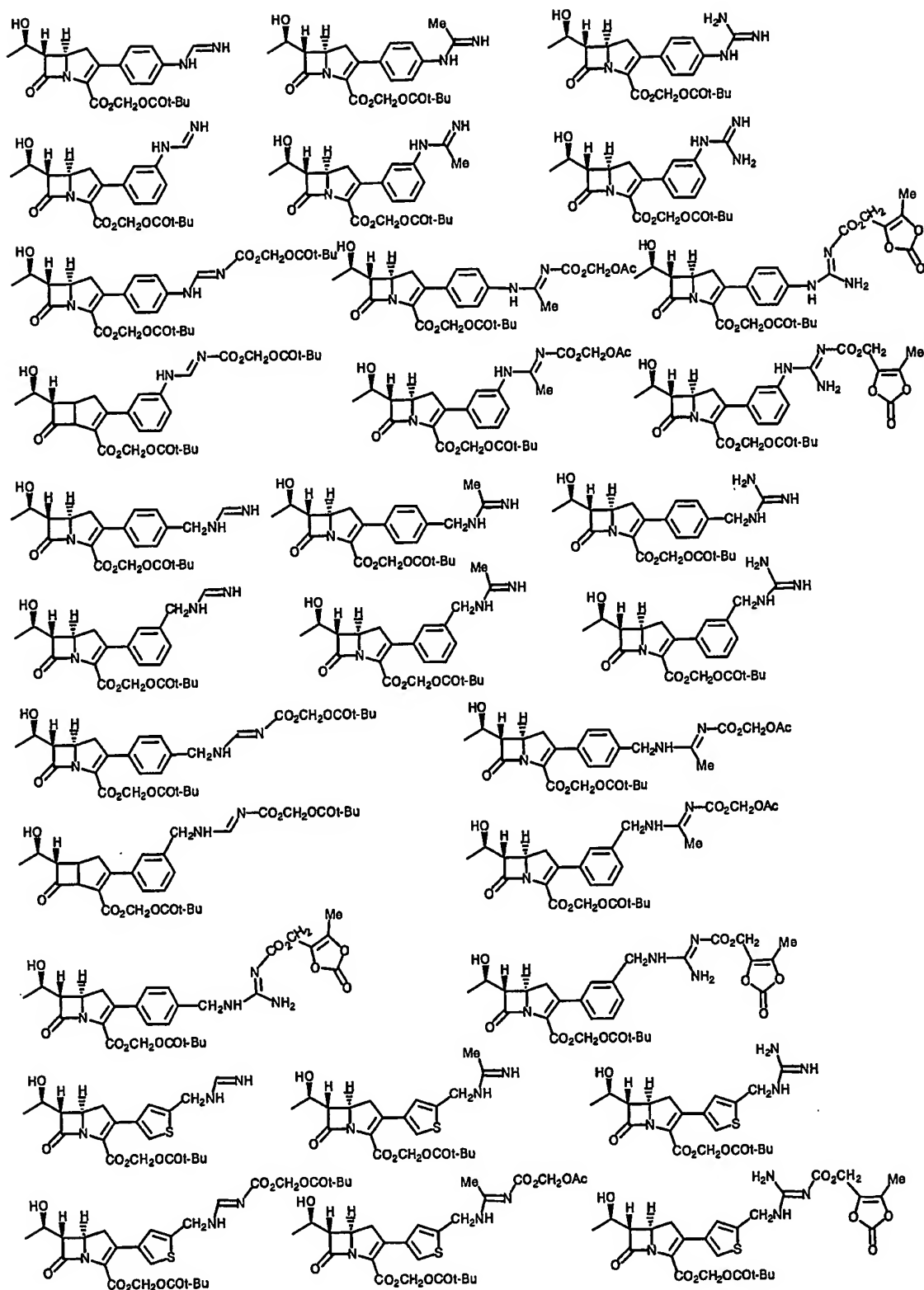




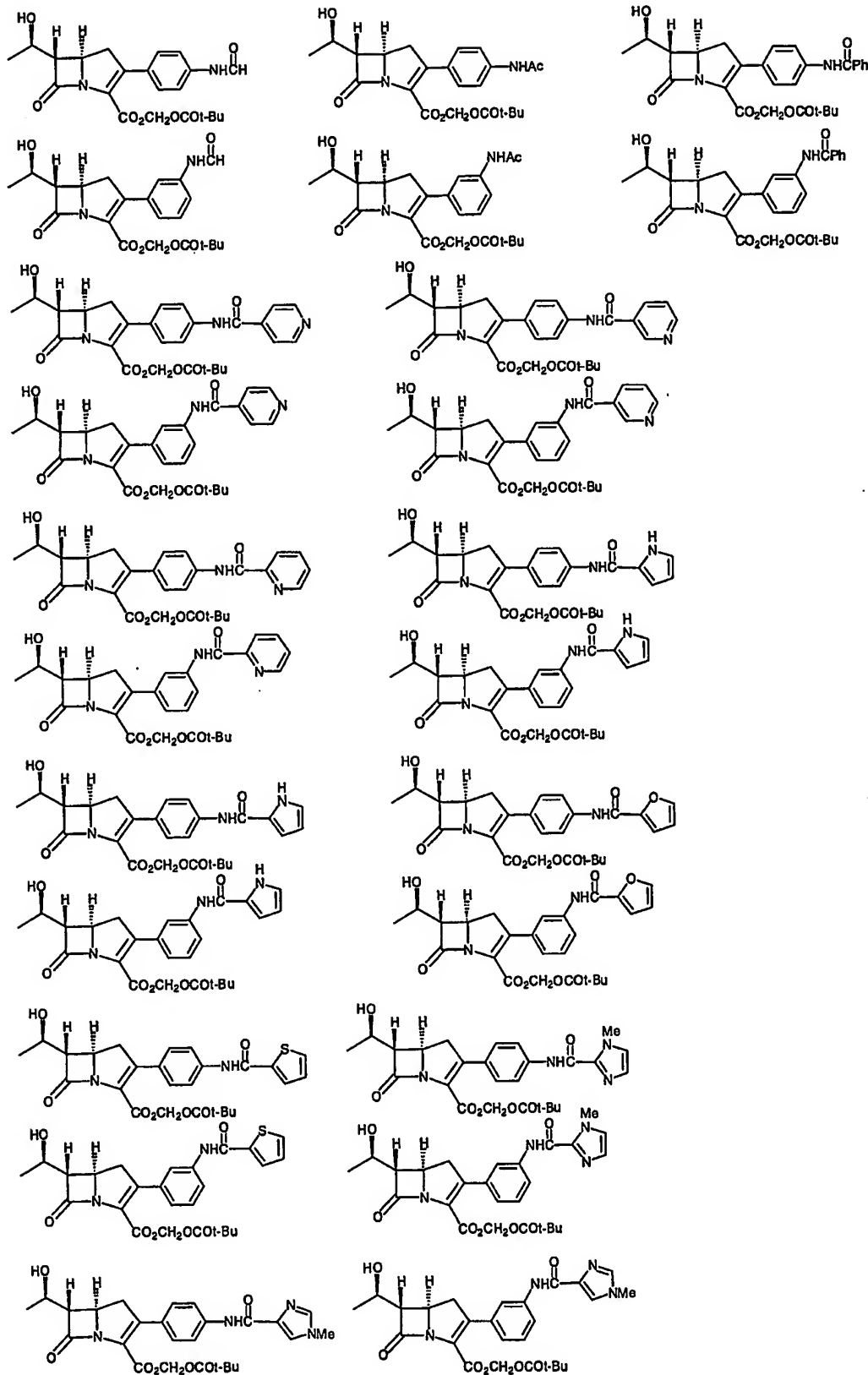


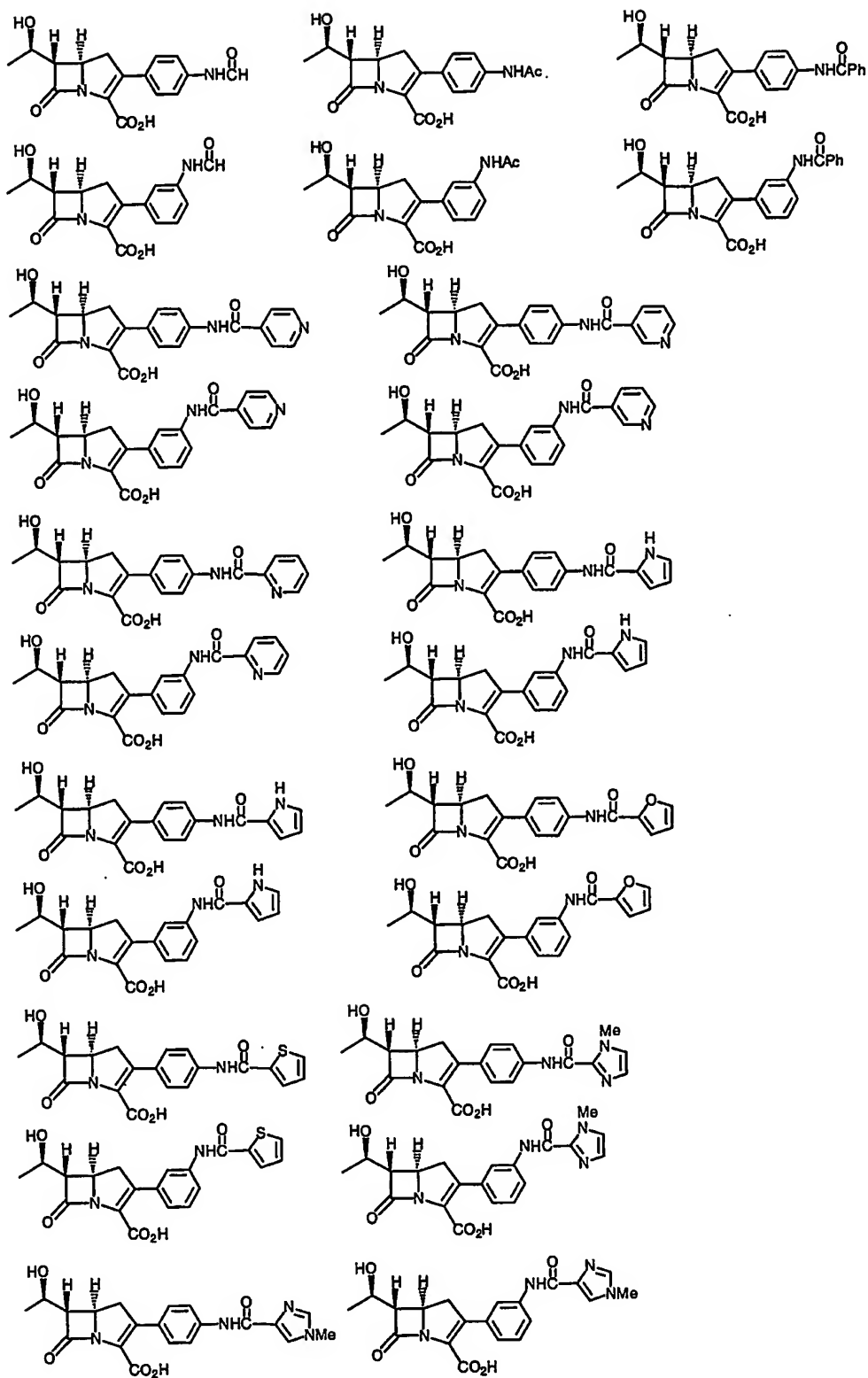


53

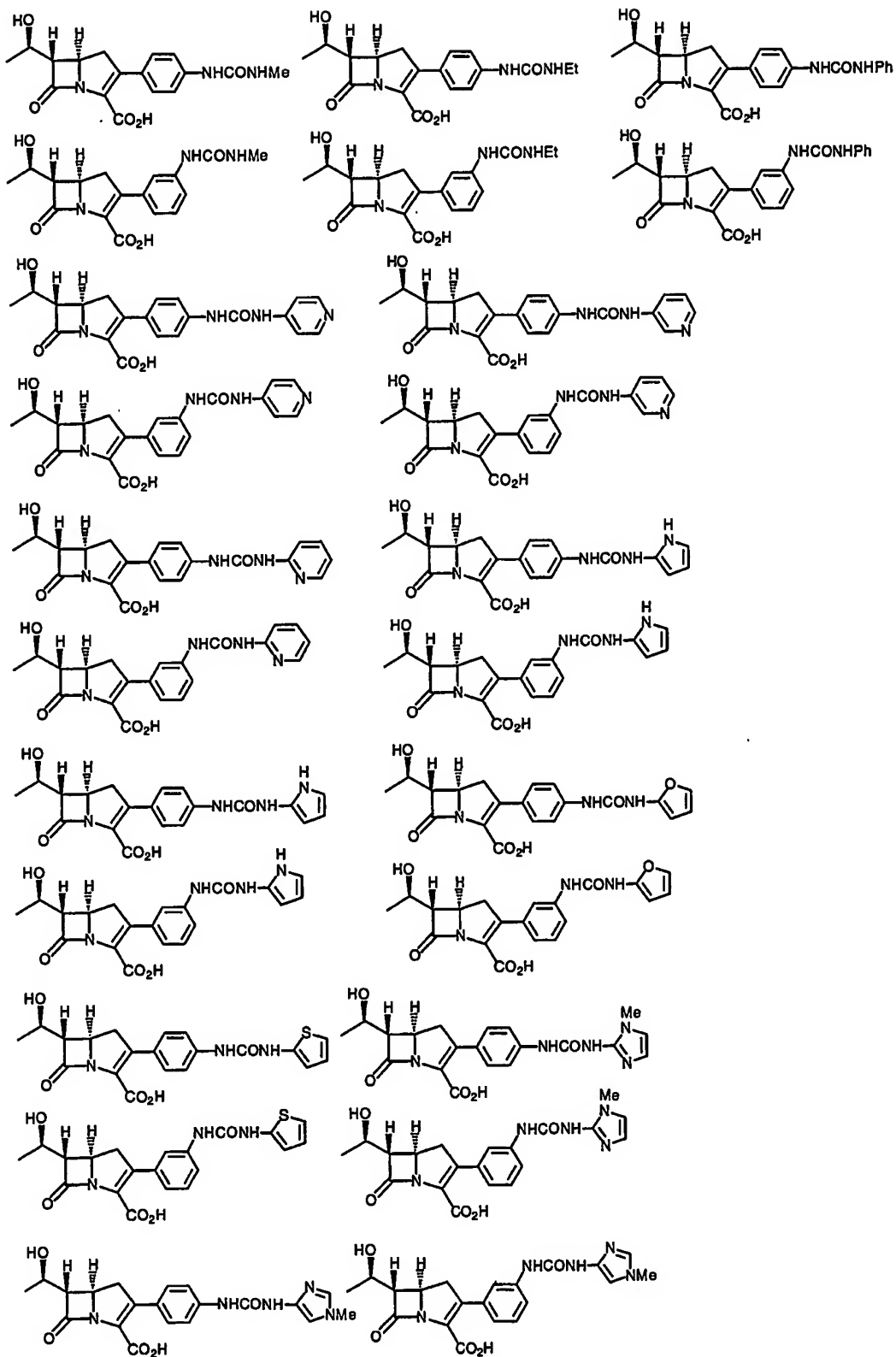


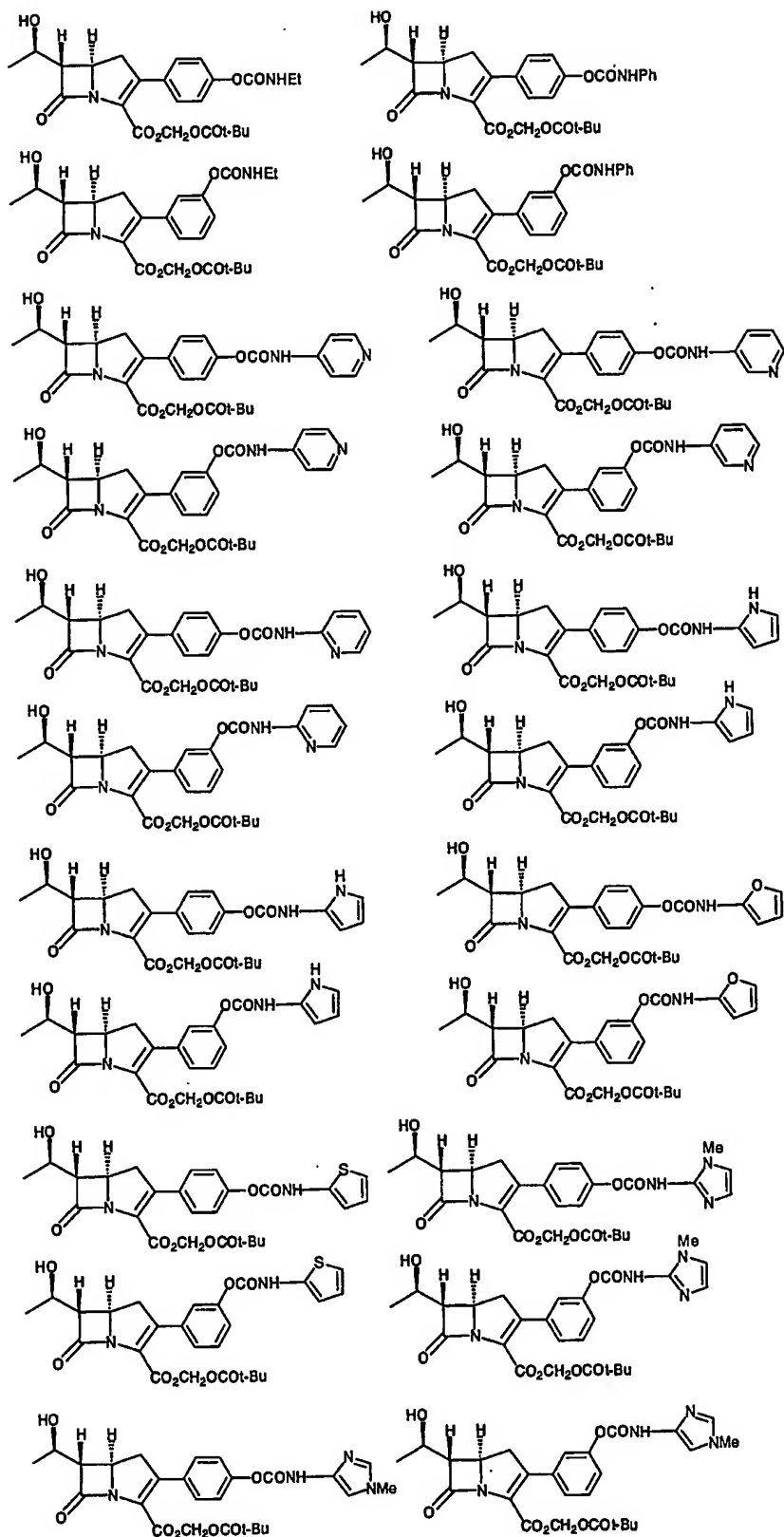
54



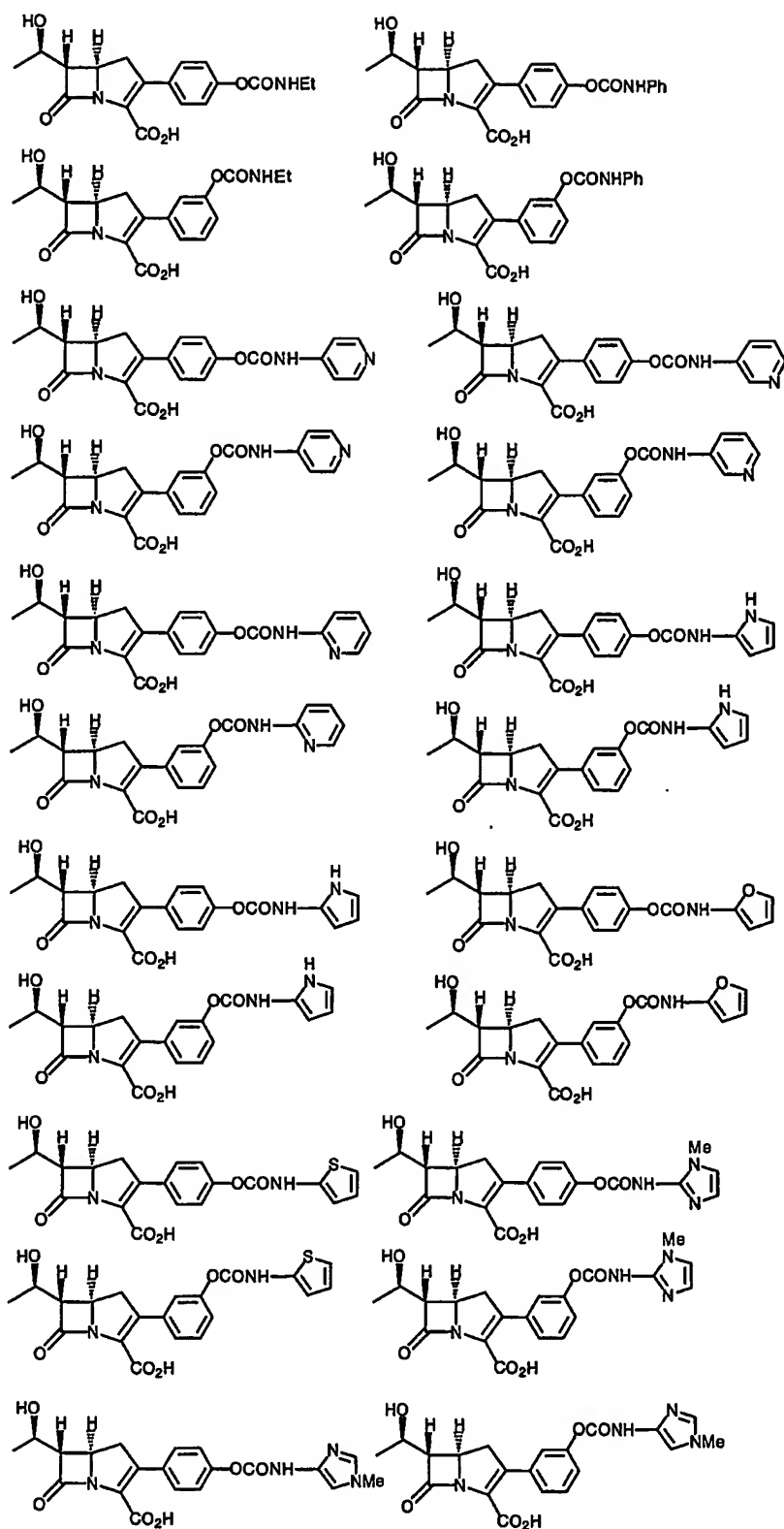


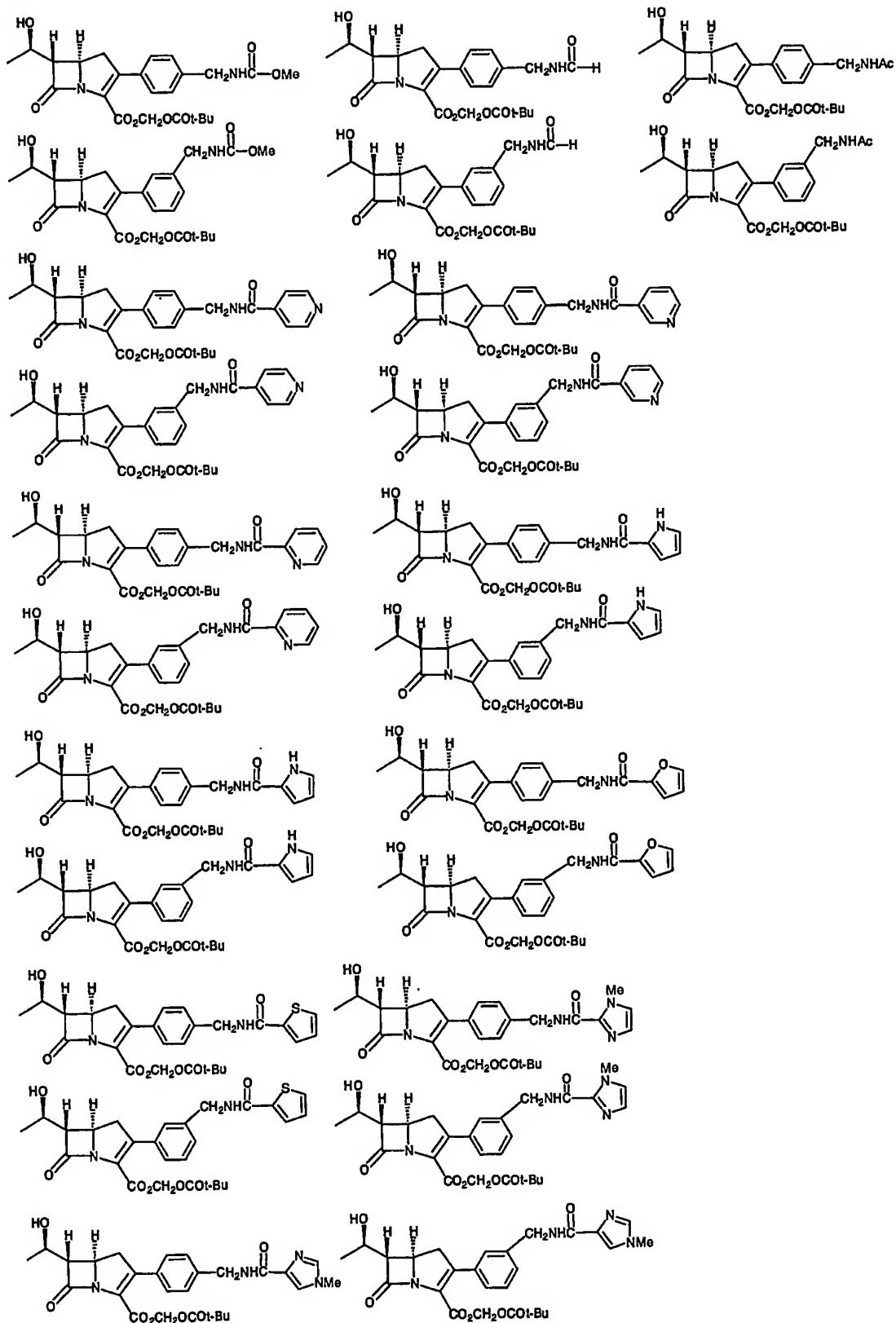


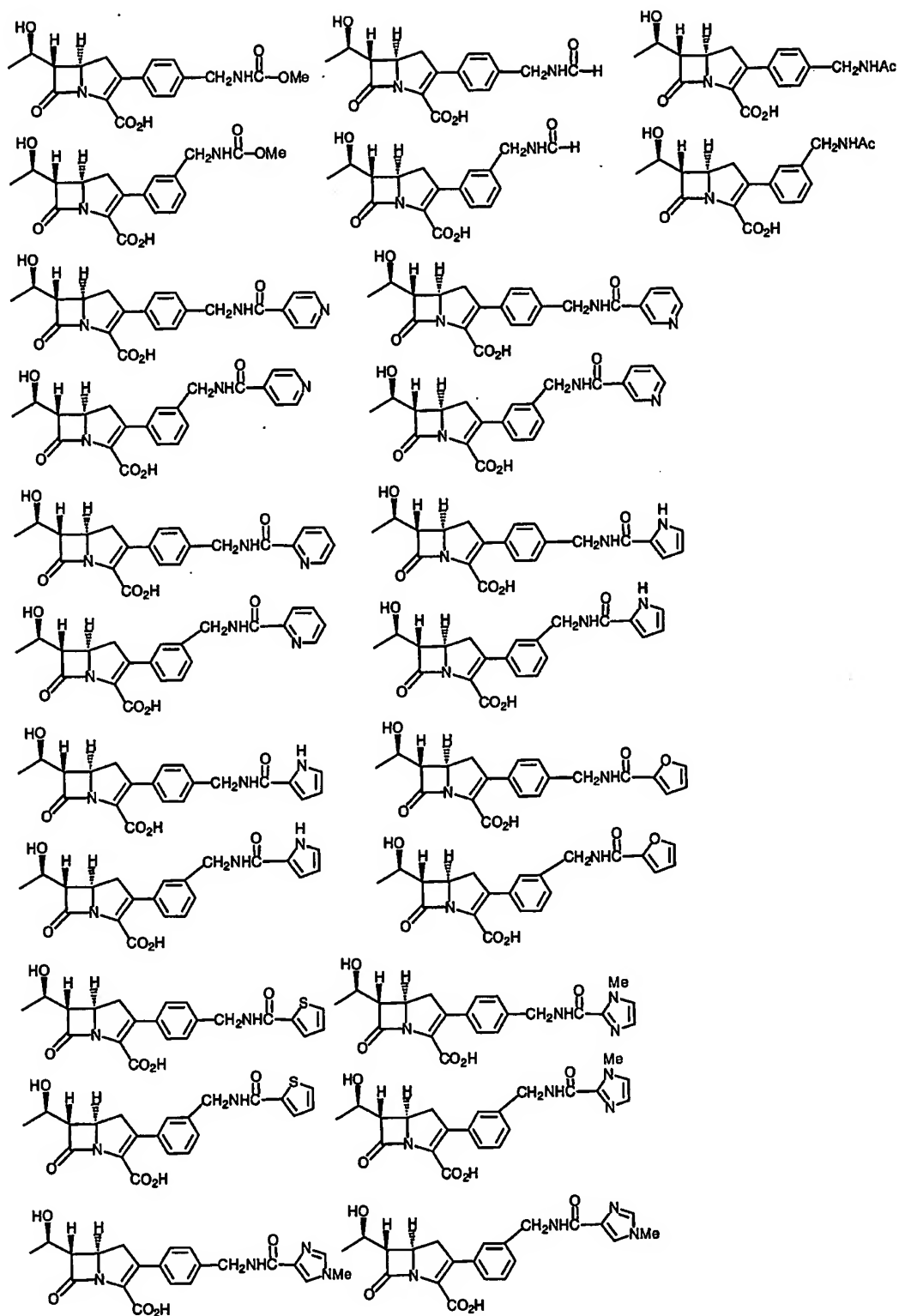


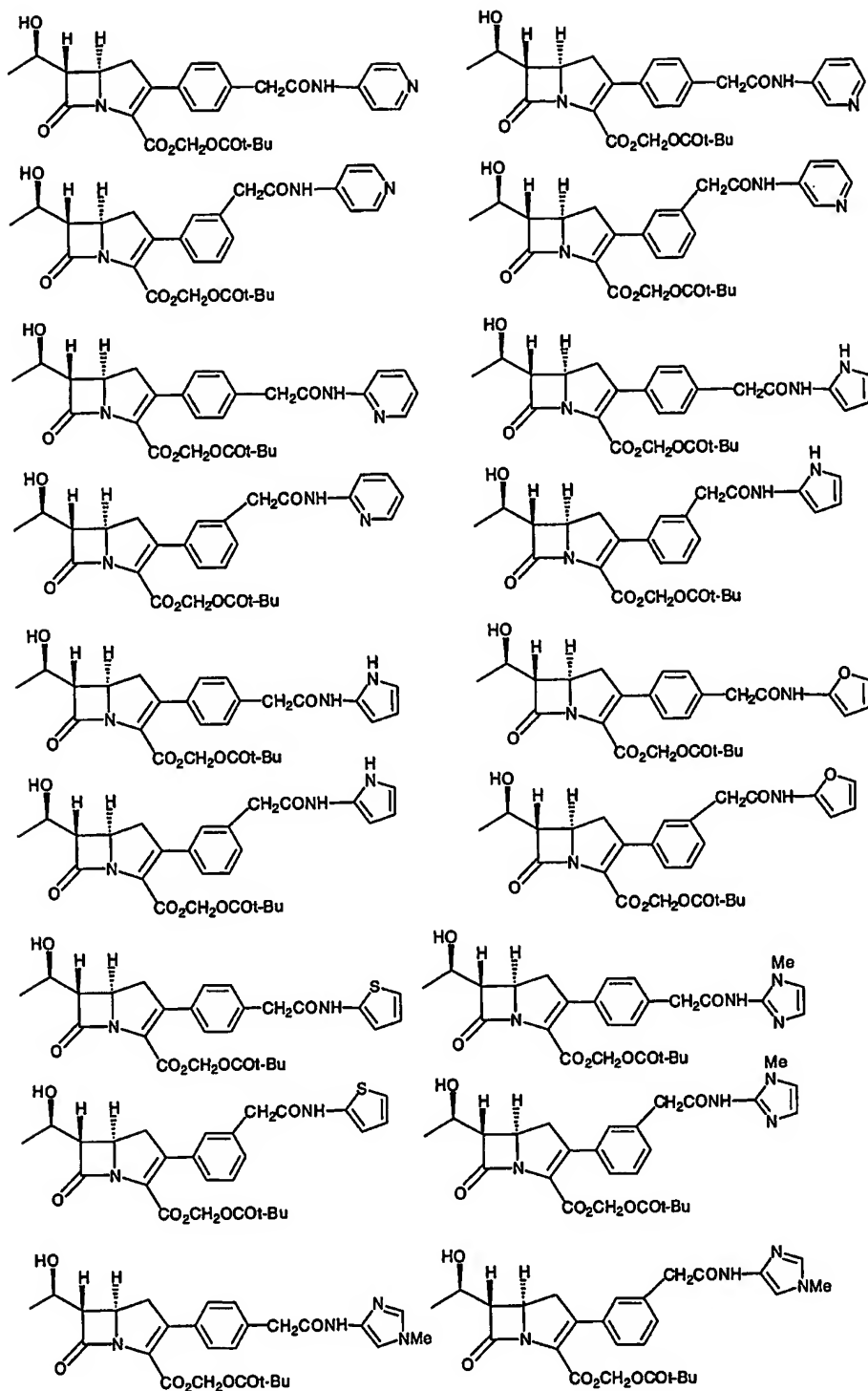




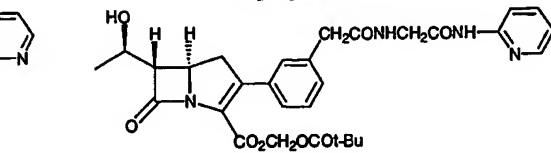
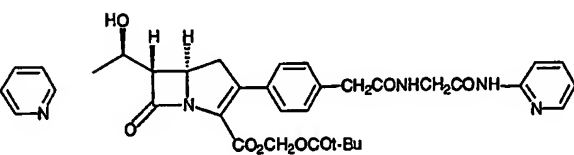
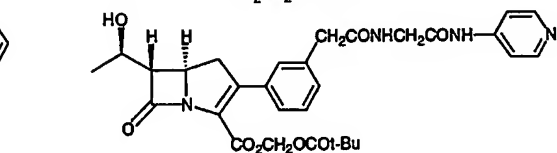
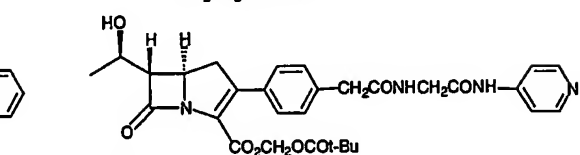
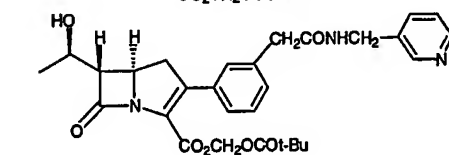
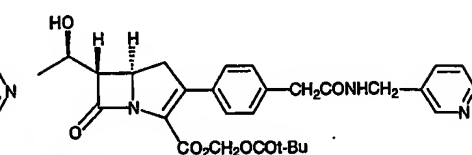
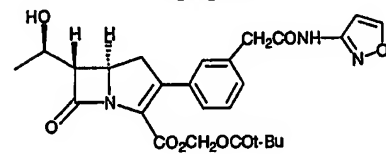
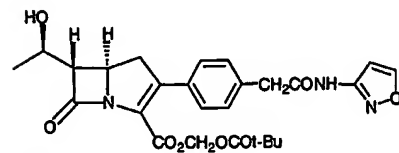
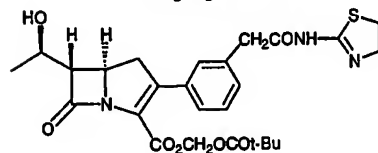
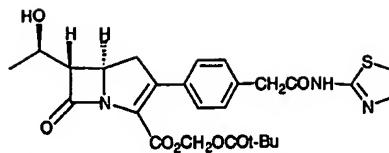
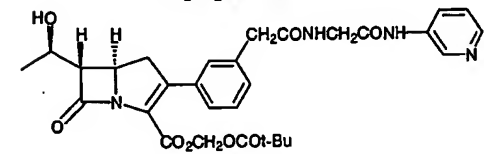
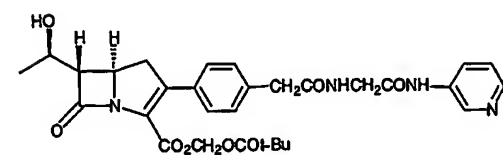
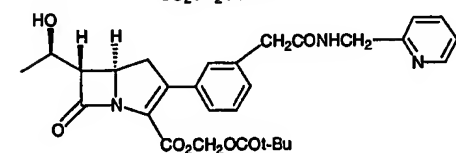
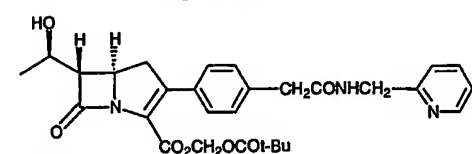
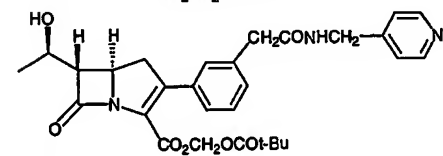
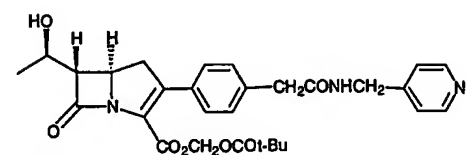
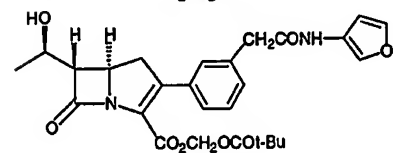
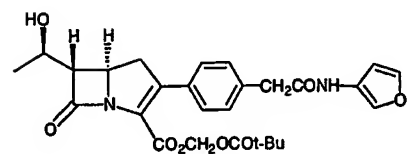
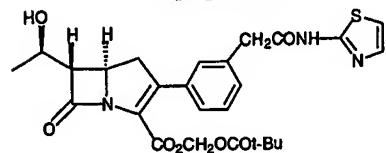




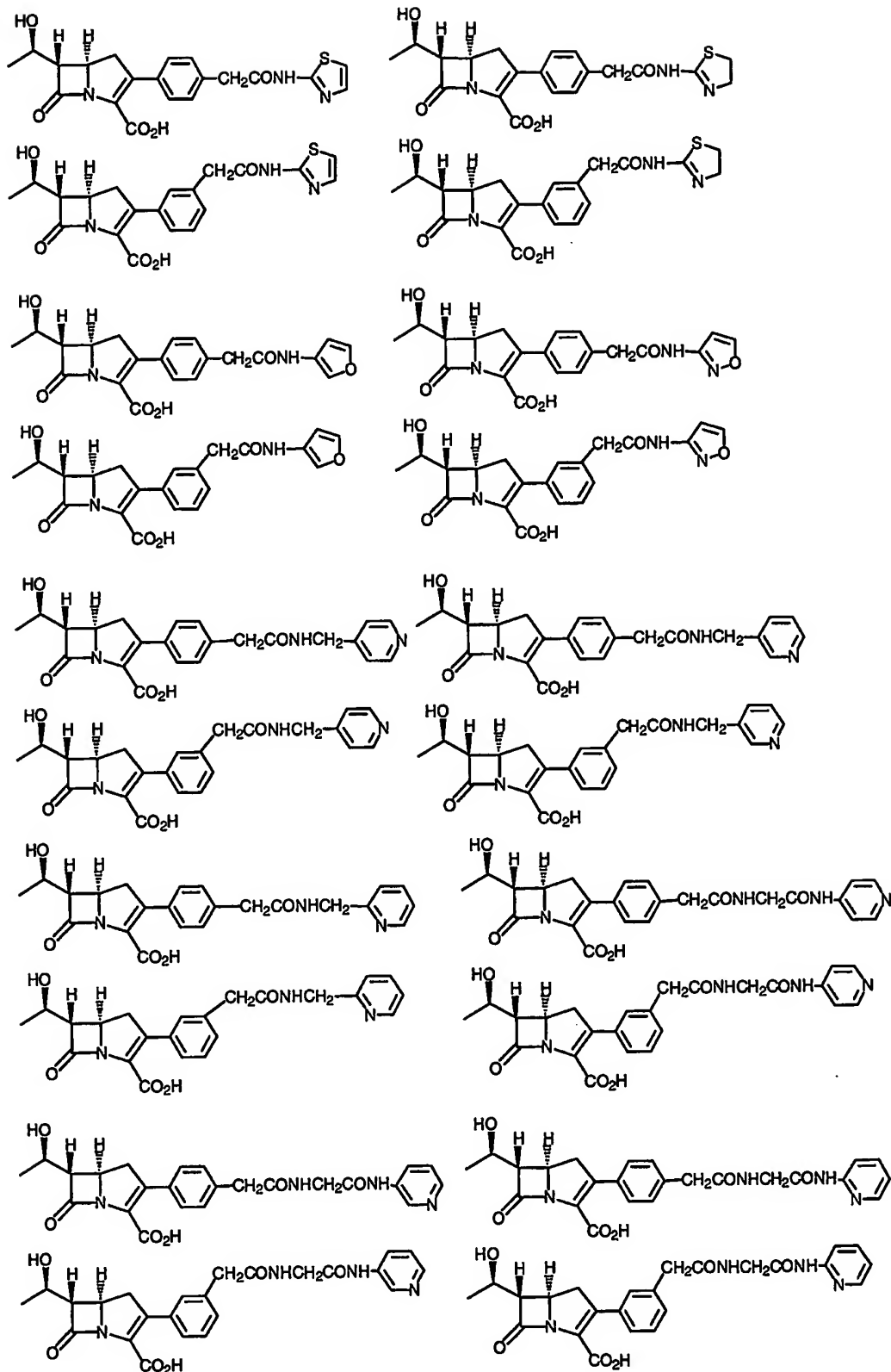


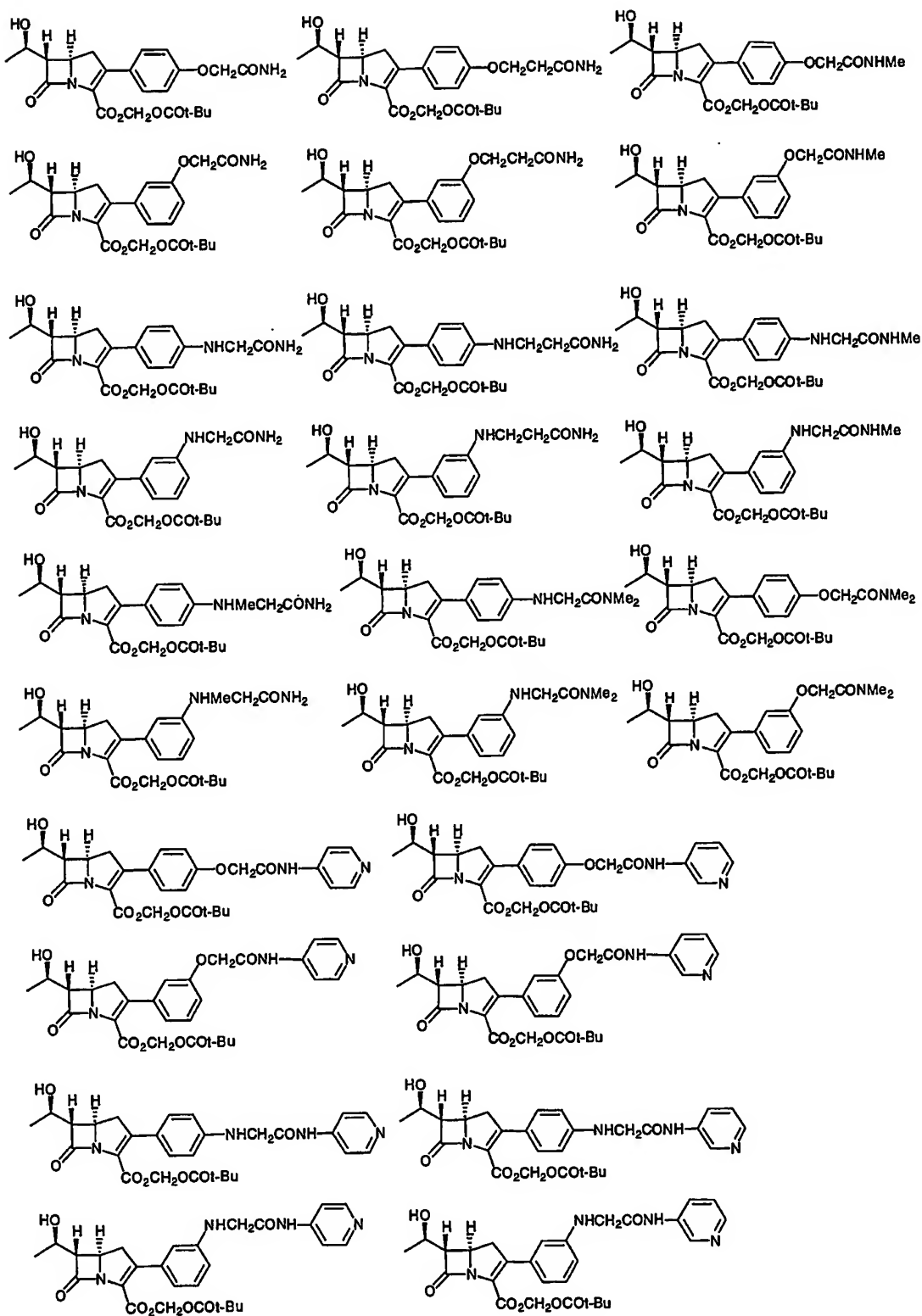




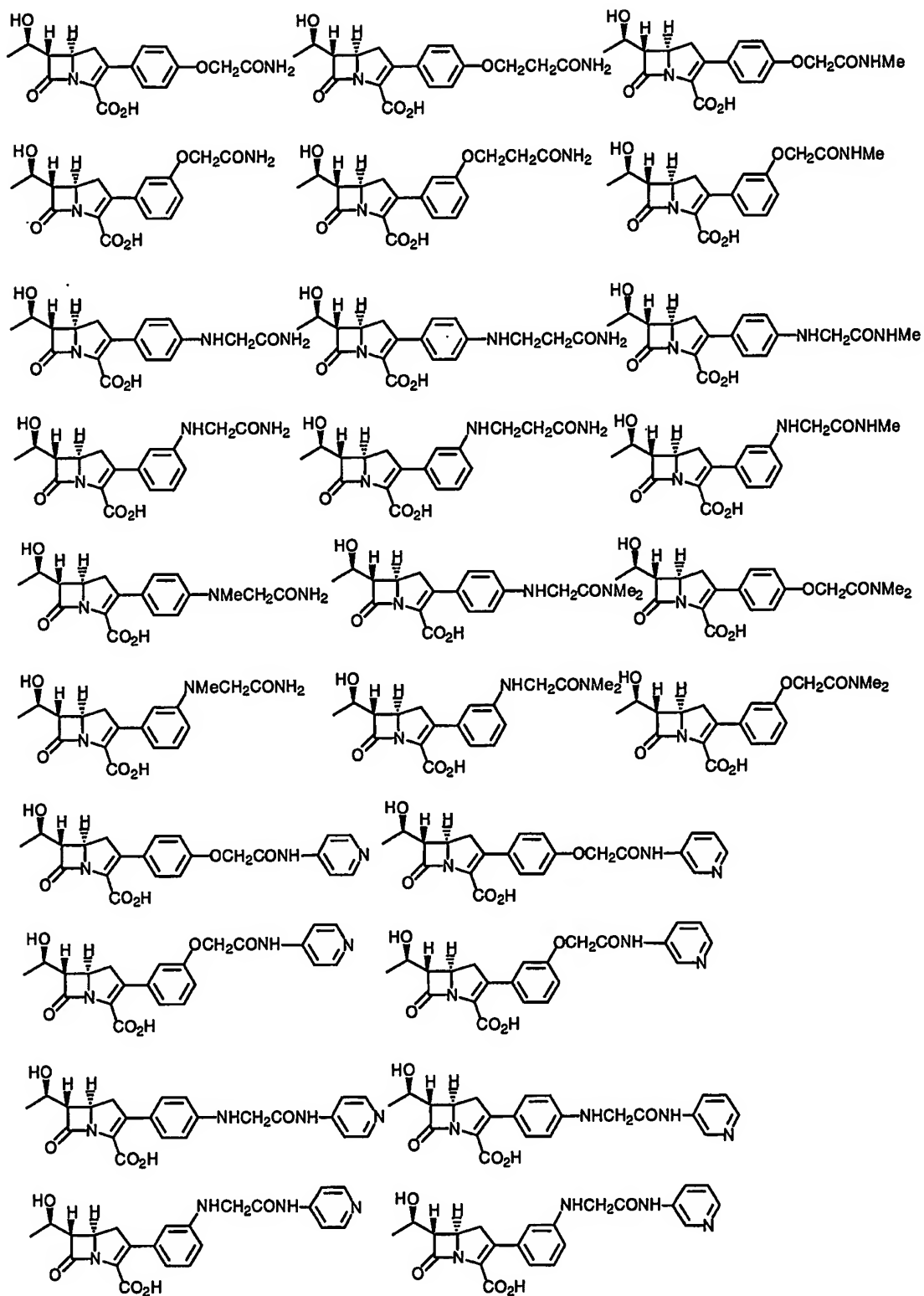


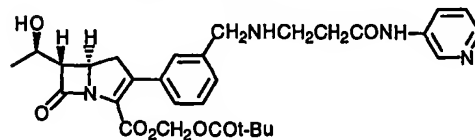
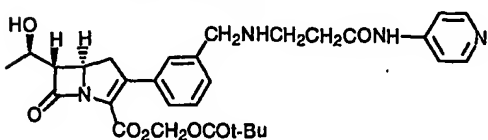
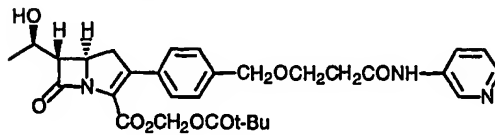
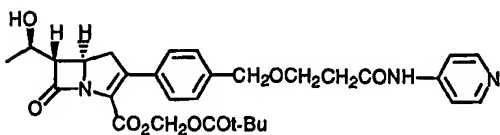
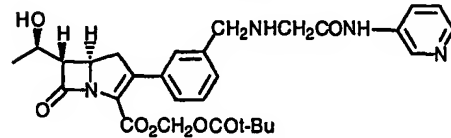
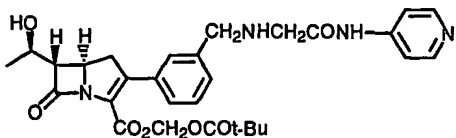
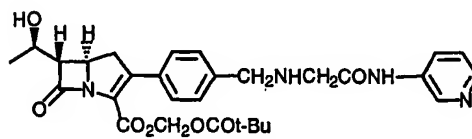
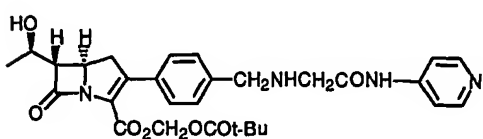
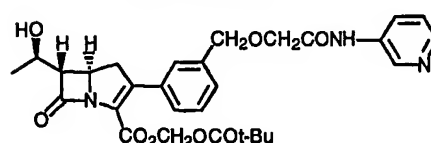
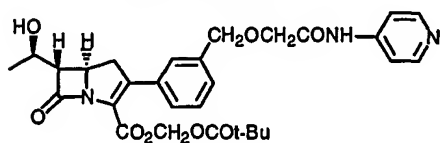
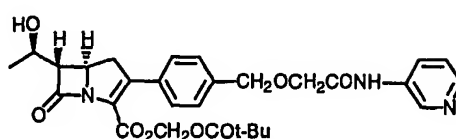
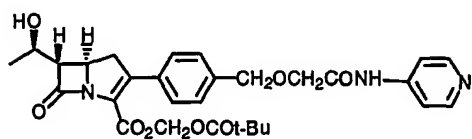
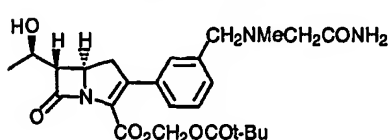
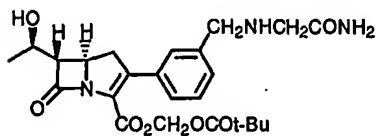
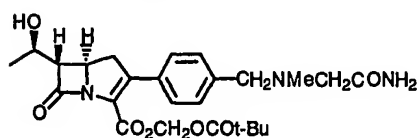
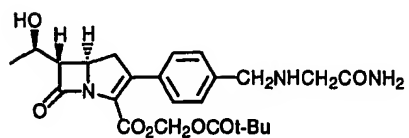
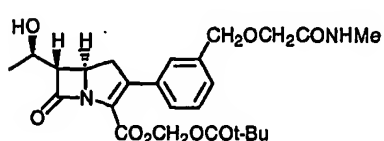
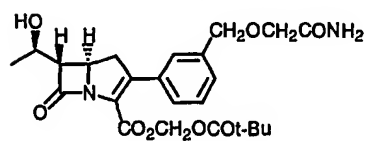
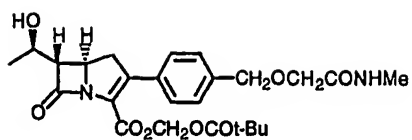
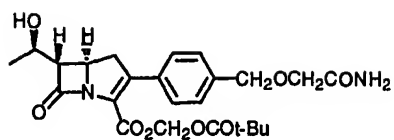
65

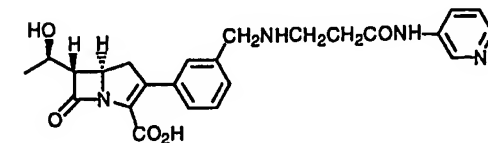
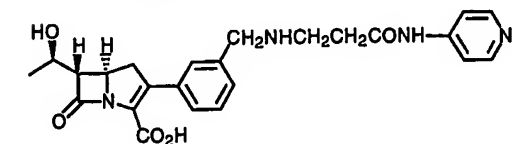
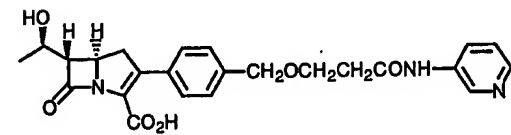
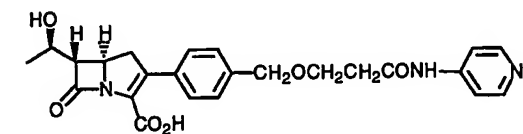
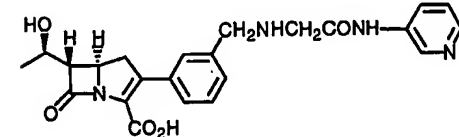
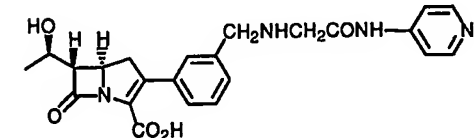
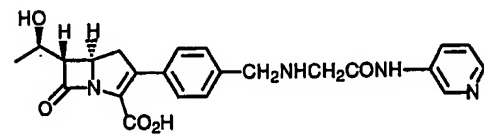
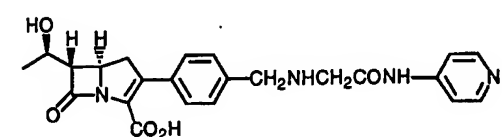
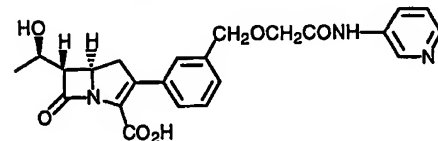
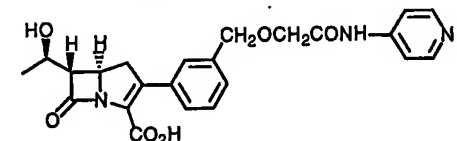
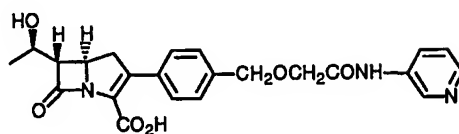
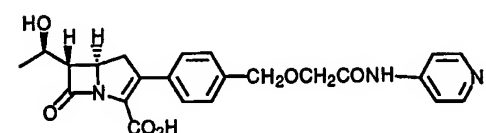
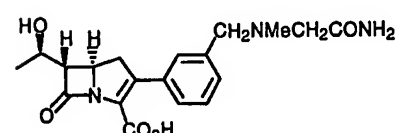
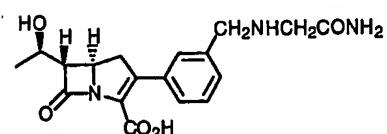
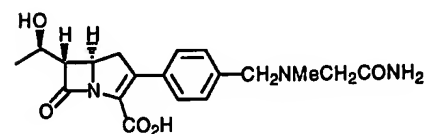
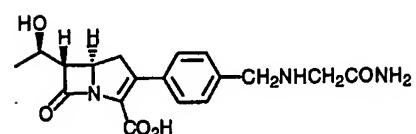
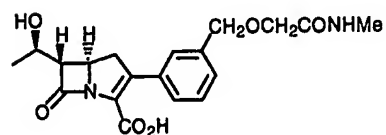
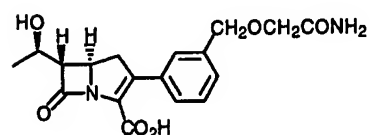
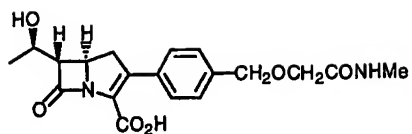
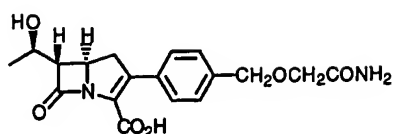


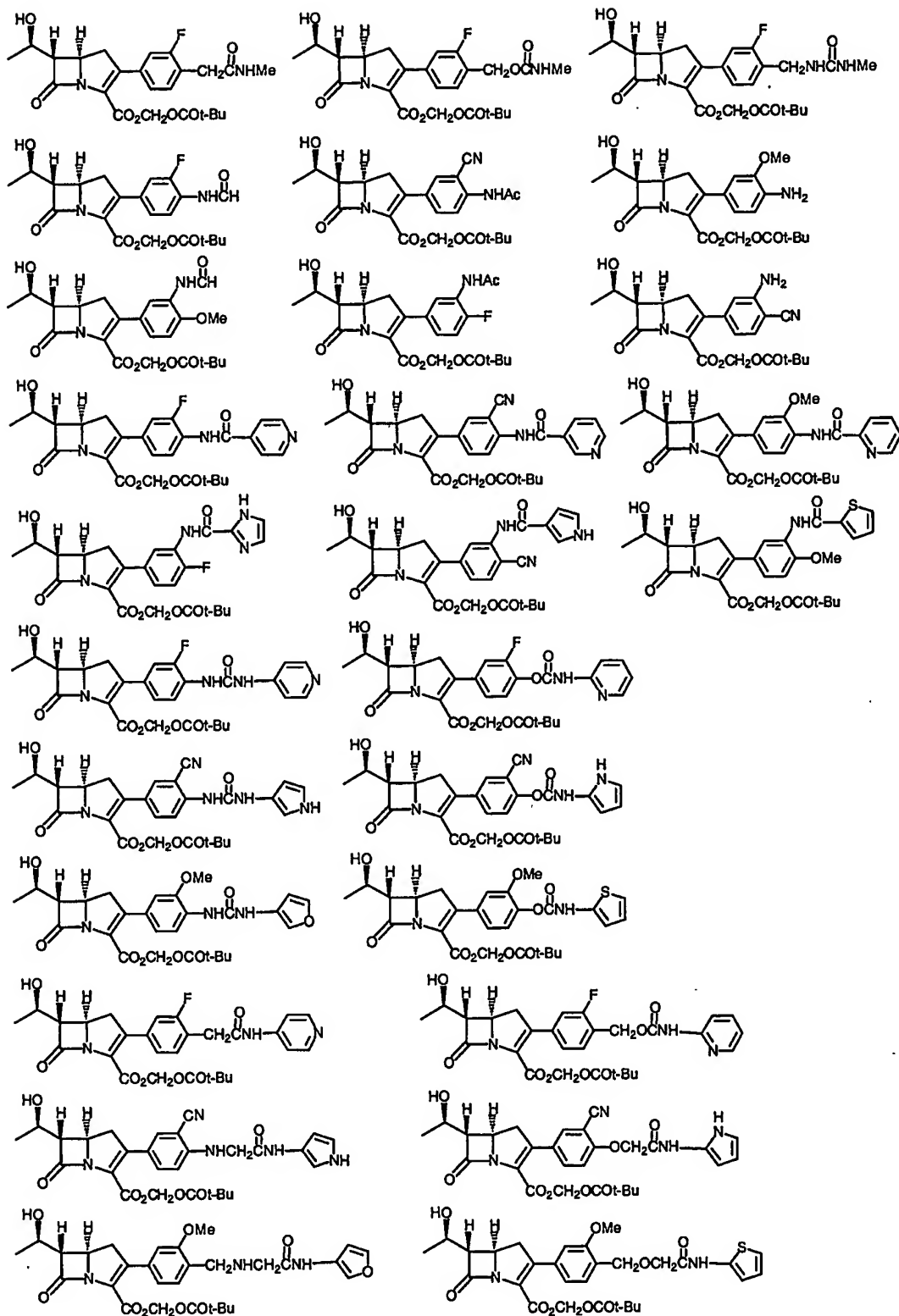


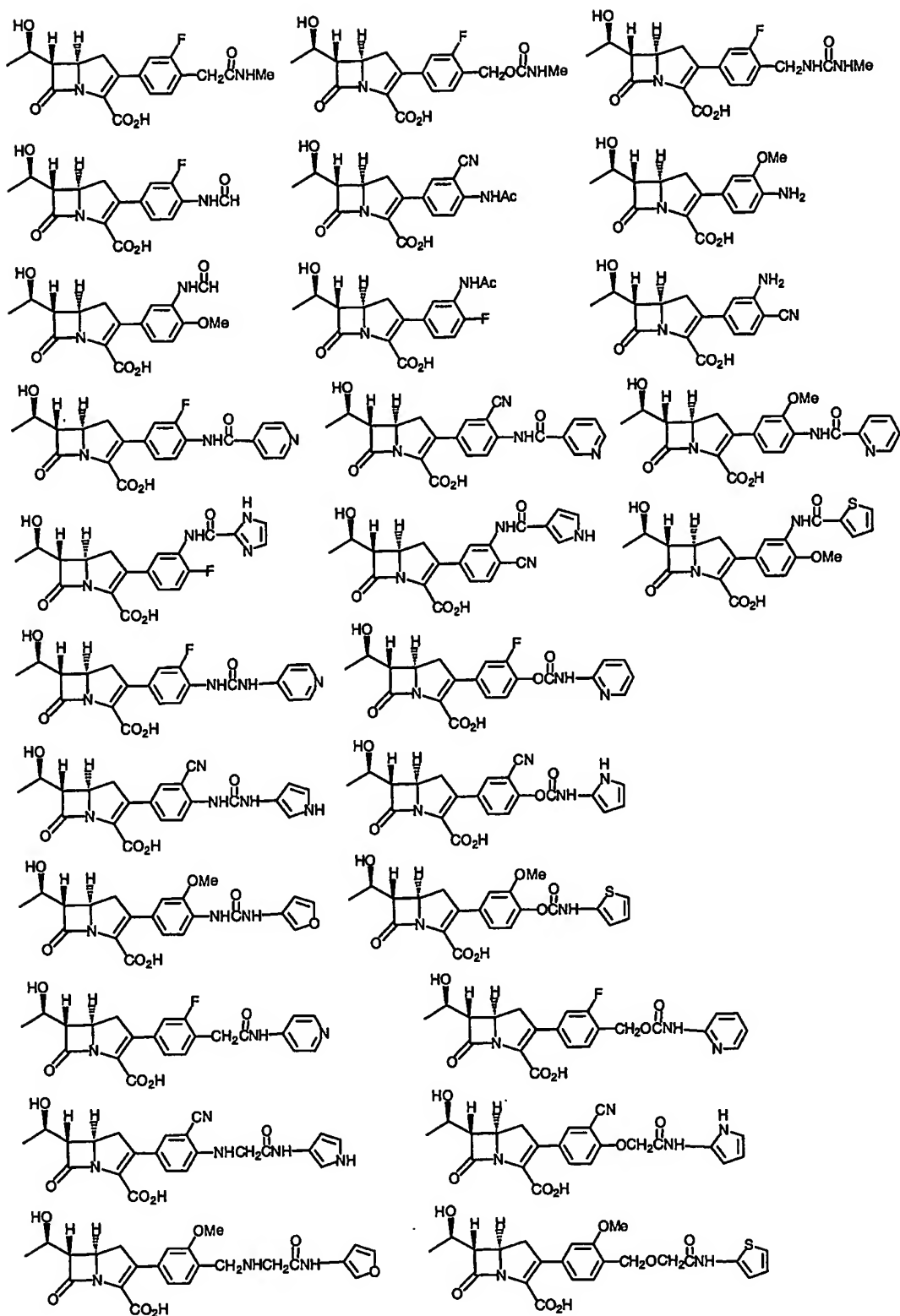




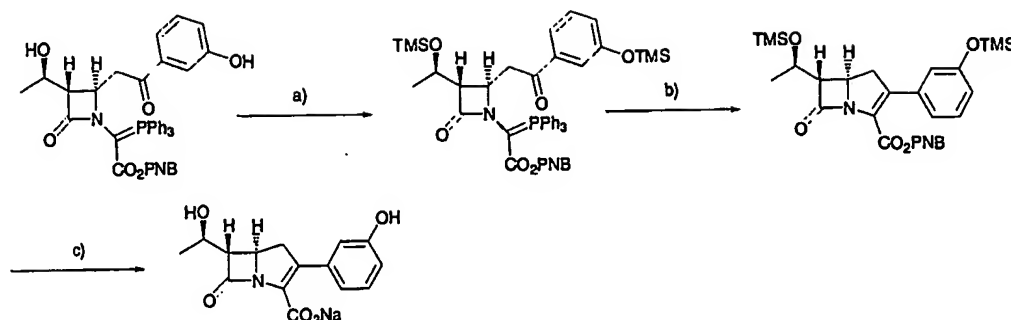








## 実施例 2



## 工程a)

4-ニトロベンジル {(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロシエチル]-2-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (358mg) のTHF (6ml) 溶液に室温でトリエチルアミン (405mg) とクロロトリメチルシラン (435mg) を加え、1時間攪拌した。反応液を氷水にあけて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を冷食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去して4-ニトロベンジル ((3 S, 4 R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[(トリメチルシリル)オキシ]フェニル}エチル)-3-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

## 工程b)

前項で得られた4-ニトロベンジル ((3 S, 4 R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[(トリメチルシリル)オキシ]フェニル}エチル)-3-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートと2,6-ジ-tert-ブチル-p-クレゾール (触媒量) にトルエン (50ml) を加え、バス温100℃にて2.5時間加熱攪拌した。さらにバス温130℃にて6.5時間加熱攪拌した後減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン/酢酸エチルから結晶化・濾取・洗浄後減圧下に乾燥して4-ニトロベンジル (5R, 6S)-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-3-{3-[(トリメチルシリル)オキシ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (218mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (9H, s), 0.25 (9H, s), 1.30 (3H, d, J=6.2Hz), 3.11-3.35 (3H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 5.15-5.41 (2H, m), 6.77-6.88 (2H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.12-7.23 (1H, m), 7.44 (2H, d, J=8.9Hz), 8.15 (2H, d, J=8.8Hz).

## 5 工程c)

4-ニトロベンジル (5R, 6S)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-3-  
-3-[(トリメチルシリル)オキシ]フェニル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カル  
ボキシレート(207mg)をアセトニトリル(3ml)に溶解し、氷冷下0.1規定塩酸(0.3ml)を加え  
て15分間攪拌した。0.1規定炭酸水素ナトリウム水(0.3ml)を加えて中和した後、さらにpH6  
10 の0.25Mリン酸緩衝液(10ml)とアセトニトリル(7ml)を加えた。亜鉛末(1.49g)を加えて、氷  
冷下に1時間さらに室温で1時間激しく攪拌した。不溶物をセライト濾別・水洗・クロロホル  
ム洗浄した後、濾液と洗液を合わせて分液した。水層をクロロホルムで洗浄・分液(2回)  
した後水層中の有機溶媒を減圧下除去した。得られた水溶液をポリマークロマトグラフィー  
(CHP-20P)により精製し、水のみで溶出した分画を集め凍結乾燥することで(5R, 6S)-6-[(1  
15 R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプ  
ト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩(14mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.23 (3H, d, J=6.4Hz), 2.90-3.04 (1H, m), 3.25-3.38 (1H, m), 3.  
43 (1H, dd, J=2.8Hzと5.9Hz), 4.09-4.27 (2H, m), 6.71-6.81 (2H, m), 6.81-6.89 (1H, m),  
7.18 (1H, t, J=7.9Hz).

20

## 実施例 3

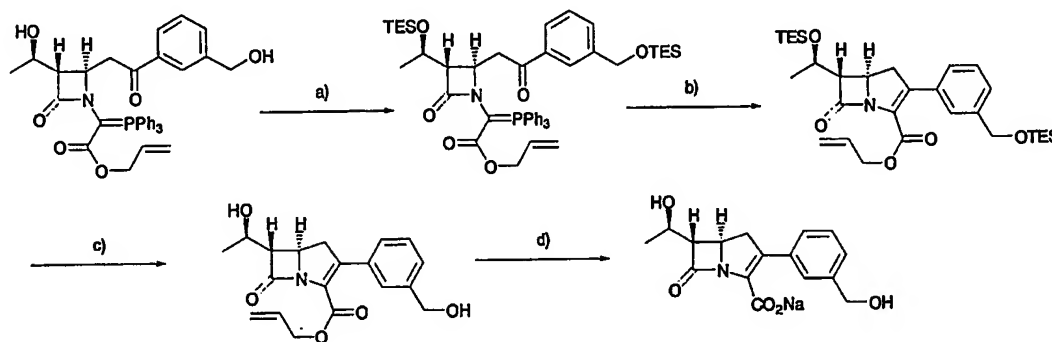


(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシ  
クロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩(106mg)の乾燥ジメチルホルムアミ  
25 ド(4.5ml)溶液を氷冷し、ピパロイルオキシメチルヨウダイド(123mg)を加え同温度で1時間

攪拌した。反応液に酢酸エチルと氷水を加えて分液し、有機層を冷食塩水洗浄(4回)後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)により精製し、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(36mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (9H, s), 1.37 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.17-3.40 (3H, m), 4.21-4.34 (2H, m), 5.72-5.90 (2H, m), 6.80-6.95 (3H, m), 7.17-7.25 (1H, m).

#### 実施例 4



#### 工程a)

実施例 1 と同様にして、アリル ((2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(2.30g)の塩化メチレン(46ml)溶液に室温で4-(ジメチルアミノ)ピリジン(60mg)とトリエチルアミン(2.25g)を加え、0℃に冷却して塩化トリエチルシリル(1.67g)を滴下した。室温に戻して1時間攪拌後、メタノール(3ml)を加え、減圧下に溶媒を留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して、アリル ((3S,4R)-2-オキソ-4-[2-オキソ-2-(3-[(トリエチルシリル)オキシ]メチル)フェニル]エチル]-3-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。



## 工程b)

- 前項で得られたアリル ((3S, 4R)-2-オキソ -4-[2-オキソ -2-(3-{[(トリエチルシリル)オキシ]メチル}フェニル)エチル]-3-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートにトルエン(100ml)を加え、バ  
5 温130℃にて2.5時間加熱攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより、アリル (5R, 6S)-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}-3-(3-{[(トリエチルシリル)オキシ]メチル}フェニル)-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン -2-カルボキシレート(1.44  
10 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.59-0.68(m, 12H), 0.95-0.99(m, 18H), 1.31(d, 3H, J=6.2Hz), 3.12-3.32(m, 3H), 4.22-4.27(m, 2H), 4.59-4.69(m, 2H), 3.71(s, 2H), 5.15-5.27(m, 2H), 5.79-5.87(m, 1H), 7.23-7.31(m, 4H).

## 15 工程c)

- THF(7ml)と水(4ml)にトリフルオロメタンスルホン酸無水物を加えてpH2.2とした溶液に0℃で、アリル (5R, 6S)-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}-3-(3-{[(トリエチルシリル)オキシ]メチル}フェニル)-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン -2-カルボキシレート(520mg)を加えた。1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢  
20 酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

## 25 工程d)

前項で得られたアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートと2-エ

チルヘキサン酸ナトリウム(242mg)とトリフェニルホスフィン(32mg)をTHF(10ml)に溶かし、0℃に冷却後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (70mg)を加えた。30分後にヘキサン(3ml)を加え、さらに30分攪拌した。析出した沈殿を窒素雰囲気下で濾過し、これを減圧乾燥して、(5R, 6S)-6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩(217mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.23(d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.98-3.04(m, 1H), 3.34-3.40(m, 1H), 3.43-3.45(m, 1H), 4.16-4.20(m, 2H), 4.54(s, 2H), 7.22-7.33(m, 4H).

#### 10 実施例 5



実施例 3 と同様にして、(5R, 6S)-6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(s, 9H), 1.34(d, 3H,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.09-3.34 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.73 (d, 1H,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 5.83 (d, 1H,  $J = 5.5\text{ Hz}$ ), 7.29-7.36 (m, 4H).

#### 20

#### 実施例 6

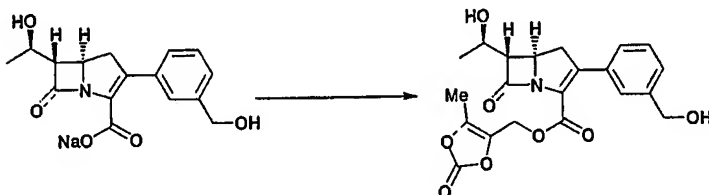


実施例 3 と同様にして、(5R, 6S)-6- [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

ル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

- 5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(s, 9H), 1.34(d, 3H,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 3.09-3.34 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 5.73 (d, 1H,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 5.83 (d, 1H,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 7.29-7.36 (m, 4H).

#### 実施例 7

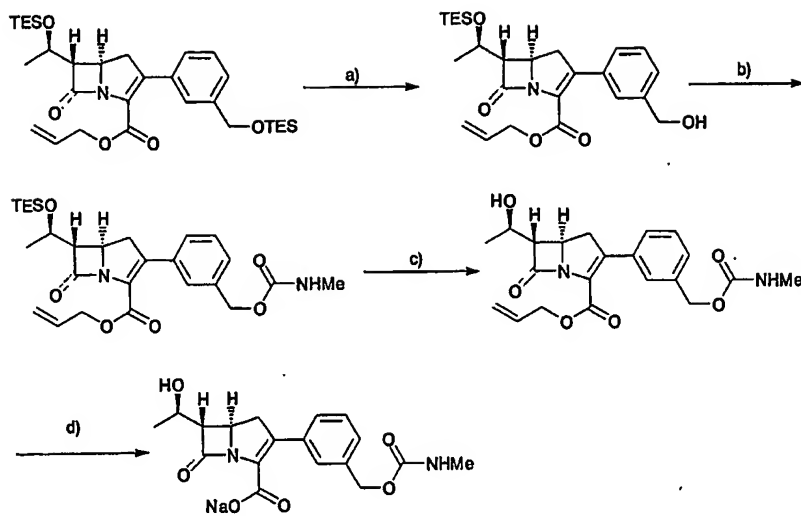


10

- 実施例 4 で得た (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩(160mg)をDMF(2.0ml)に溶かし、0℃で4-(プロモメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(143mg)を加え、0℃で1時間攪拌後、氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を冷飽和食塩水で3回洗浄し、冷飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して得た残渣を分取薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル/アセトン)にて精製し、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを(62mg)を得た。

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38(d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.76(broad d, 1H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 2.13 (s, 3H), 3.19-3.37(m, 3H), 4.28-4.34(m, 2H), 4.72-4.73(m, 2H), 4.79(d, 1H,  $J=13.9\text{Hz}$ ), 4.93(d, 1H,  $J=13.9\text{Hz}$ ), 7.18-7.20(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.35-7.36(m, 2H).  
IR(ATR) 3421(broad), 2968, 2927, 2877, 1817, 1770, 1732, 1718, 1437, 1387, 1338, 1267, 1228, 1190, 1030, 1009, 768, 696  $\text{cm}^{-1}$

## 実施例 8



5

## 工程a)

実施例 4 の工程 b) で得たアリル (5R, 6S)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-3-[3-[(トリエチルシリル)オキシ]メチル]フェニル)-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (911mg) を THF (13ml) に溶かし、0℃で水 (6ml) と酢酸 (3ml) を加え、30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製することにより、アリル (5R, 6S)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (535mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.57-0.67 (m, 6H), 0.95-0.99 (m, 9H), 1.30 (d, 3H, J=6.2 Hz), 1.76 (broad s, 1H), 3.13-3.33 (m, 3H), 4.23-4.28 (m, 2H), 4.59-4.73 (m, 4H), 5.16-5.29 (m, 2H), 5.81-5.90 (m, 1H), 7.26-7.37 (m, 4H).

IR (KBr) 3522 (broad), 2956, 2877, 1779, 1723, 1272, 1203, 1005, 746 cm<sup>-1</sup>

20

## 工程b)

前項で得たアリル (5R, 6S)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-7-オキソ-6-{(1R)-1-  
 [(トリエチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシ  
 レート(250mg)を塩化メチレン(10ml)に溶かし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(14mg)と  
 5 イソシアン酸メチル(276mg)を加え、一日攪拌後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー(クロロホルム)で精製することにより、

アリル (5R, 6S)-3-[3-([(メチルアミノ)カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]-7-オキソ-  
 6-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-  
 カルボキシレート(122mg)を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.62(q, 2H x 3, J=7.8Hz), 0.97(t, 3H x 3, J=7.8Hz), 1.30  
 (d, 3H, J=6.2Hz), 2.82(d, 3H, J=4.9Hz), 3.13-3.33(m, 3H), 4.22-4.28(m, 2H), 4.59-  
 4.72(m, 3H), 5.09(s, 2H), 5.16-5.28(m, 2H), 5.81-5.88(m, 1H), 7.29-7.52(m, 4H).

## 工程c)

15 アリル (5R, 6S)-3-[3-([(メチルアミノ)カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]-7-オキ  
 ソ-6-{(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン  
 -2-カルボキシレート(284mg)のTHF(4ml)溶液に、0℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸  
 (0.6ml)を水(2ml)に溶かしたものを加え、25分攪拌後、冷飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、  
 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下  
 20 に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノ  
 ール)で精製することにより、アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-([(メ  
 チルアミノ)カルボニル]オキシ)メチル]フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプ  
 ト-2-エン-2-カルボキシレート(139mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38(d, 3H, J=6.3Hz), 1.77(d, 1H, J=4.9Hz), 2.82(d, 3H,  
 25 J=4.9Hz), 3.18-3.34(m, 3H), 4.25-4.33(m, 2H), 4.59-4.74(m, 3H), 5.09(s, 2H), 5.16  
 -5.28(m, 2H), 5.79-5.88(m, 1H), 7.30-7.36(m, 4H).

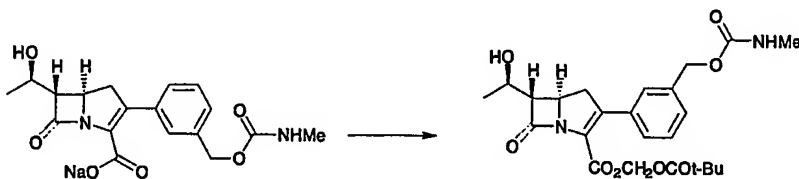
## 工程d)

実施例4の工程d)と同様にして、アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-  
 ([[(メチルアミノ)カルボニル]オキシ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.  
 0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートより、(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-  
 5 ([[(メチルアミノ)カルボニル]オキシ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.  
 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.22 (d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.61 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H,  $J=17.0\text{Hz}$ と  
 9.8Hz), 3.34 (dd, 1H,  $J=17.0\text{Hz}$ と8.5Hz), 3.42 (dd, 1H,  $J=6.0\text{Hz}$ と2.8Hz), 4.13-4.24 (m,  
 2H), 4.99 (s, 2H), 7.21-7.33 (m, 4H).

10

## 実施例9



実施例3と同様にして、実施例8で得た(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-  
 ([[(メチルアミノ)カルボニル]オキシ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.  
 15 0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]  
 メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-([[(メチルアミノ)カルボニル]オキ  
 シ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレー  
 トを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18 (s, 9H), 1.37 (d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.86 (broad s, 1H), 2.  
 20 82 (d, 3H,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.18-3.36 (m, 3H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.78 (broad s, 1H), 5.10 (s,  
 2H), 5.77 (d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.84 (d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.26-7.34 (m, 4H).

IR (ATR) 3396 (broad), 2972, 1701, 1527, 1259, 1187, 1120, 1095, 1022, 980, 775, 69  
 8  $\text{cm}^{-1}$

25 実施例10

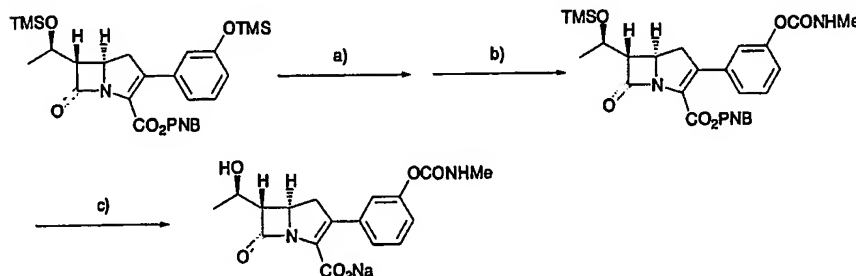
81



実施例 2 と同様にして合成した (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-(ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (43mg) を原料に使い、実施例 3 と同様にして [(2, 2-ジメチルプロパノイル) オキシ] メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-(ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (28.7mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20 (9H, s), 1.37 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.16-3.33 (3H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 5.74-5.91 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

#### 10 実施例 11



#### 工程 a)

4-ニトロベンジル (5R, 6S)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-3-  
 15 -[3-[(トリメチルシリル)オキシ]フェニル]-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (500mg) の THF (8.6ml) 溶液に  $-78^\circ\text{C}$  で酢酸 (51mg) を加え、引続いて 1M フッ化テトラブチルアンモニウム/THF 溶液 (0.86ml) を滴下した後、同温度で 15 分攪拌した。炭酸水素ナトリウム (72mg) を溶解した冷水と酢酸エチルの混合物中に反応液をあけて抽出・分液した。有機層を冷食塩水 (3回)、冷水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、  
 20 溶媒を減圧下除去し、4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エン-2-

-カルボキシレートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

工程b)

前項で得られた4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-6-  
5 R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カル  
ボキシレートの塩化メチレン (10ml) 溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(触媒量)を加  
えて氷冷し、メチルイソシアネート (57mg) の塩化メチレン (5ml) 溶液を加えた。氷冷下  
に2時間攪拌した後、室温まで昇温し、冷水と酢酸エチルの混合物中に反応液をあけて抽出・  
分液した。有機層を冷水 (2回)、冷食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて  
10 乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢  
酸エチル) により精製し、4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(3-[(メチルアミノ)カルボニル]  
オキシ)フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシ  
クロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (276mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (9H, s), 1.30 (3H, d, J=6.2Hz), 2.89と2.91 (合わせて3H,  
15 それぞれs), 3.14-3.36 (3H, m), 4.18-4.31 (2H, m), 4.97 (1H, broad d, J=4.4Hz), 5.16-  
5.40 (2H, m), 7.04-7.22 (3H, m), 7.31 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J=8.7Hz), 8.15 (2  
H, d, J=8.8Hz)。

工程c)

20 実施例2の工程c)と同様にして4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(3-[(メチルアミノ)カル  
ボニル]オキシ)フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-ア  
ザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (270mg) より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-  
ヒドロキシエチル]-3-(3-[(メチルアミノ)カルボニル]オキシ)フェニル)-7-オキソ-1-ア  
ザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (66mg) を得た。  
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.20 (3H, d, J=6.4Hz), 2.69 (3H, s), 2.94-3.05 (1H, m), 3.26-3.  
37 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.8Hzと5.9Hz), 4.10-4.26 (2H, m), 6.92-7.04 (2H, m), 7.17  
(1H, d, J=7.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.9Hz)。



## 実施例 1 2

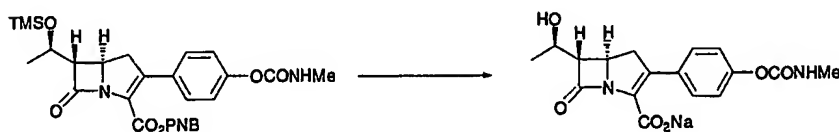


- 実施例 3 と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-[[ (メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボ
- 5 ナトリウム塩 (53mg) より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(3-[[ (メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (28mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (9H, s), 1.37 (3H, d, J=6.3Hz), 2.89と2.91 (合わせて3H, それぞれs), 3.17-3.37 (3H, m), 4.21-4.35 (2H, m), 4.99 (1H, broad d, J=3.4Hz), 5.74-5.90 (2H, m), 7.06-7.23 (3H, m), 7.33 (1H, t, J=7.9Hz).

10

## 実施例 1 3



- 15 実施例 2 の工程c) と同様にして 4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(4-[[ (メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (340mg) より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[ (メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (112mg) を得た。
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.22 (3H, d, J=6.4Hz), 2.70 (3H, s), 2.95-3.07 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.8Hzと5.9Hz), 4.11-4.27 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7Hz).

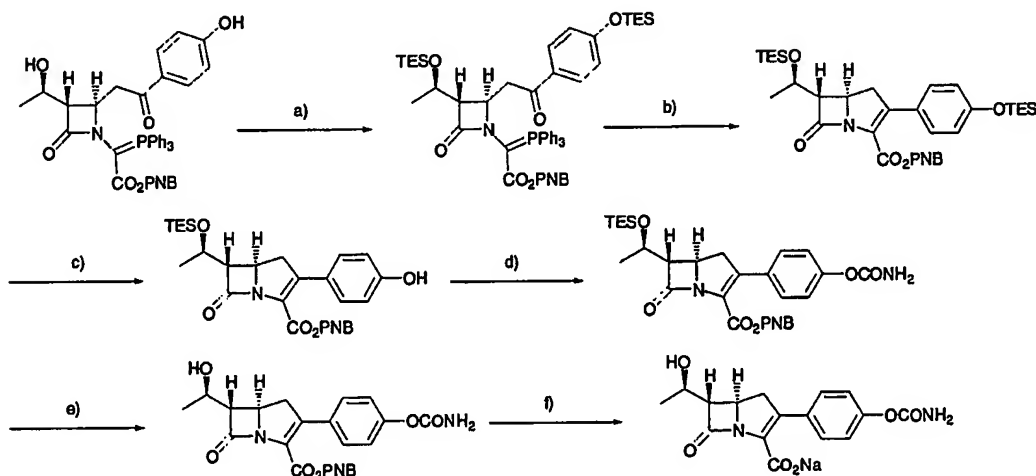
## 実施例 1 4



実施例 3 と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボ  
 5 ン酸 ナトリウム塩(78mg) より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-  
 [(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[メチルアミノ)カルボニル]オキシ]フェニル)-7-オ  
 キソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(40.2mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (9H, s), 1.37 (3H, d, J=6.3Hz), 2.90と2.91 (合わせて3H,  
 10 それぞれs), 3.14-3.36 (3H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 5.00 (1H, broad d, J=4.9Hz), 5.71-  
 5.91 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.6Hz).

## 実施例 1 5



## 15 工程a)

クロロトリメチルシランの代わりにクロロトリエチルシラン (3.20g) を用い実施例 2 の  
 工程a)と同様にして、4-ニトロベンジル {(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-(4  
 -ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル} (トリフェニルホス

ホラニリデン)アセテート (1.90g) より4-ニトロベンジル ((3 S, 4 R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[(トリエチルシリル)オキシ]フェニル}エチル)-3-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

5

#### 工程b)

前項で得られた4-ニトロベンジル ((3 S, 4 R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[(トリエチルシリル)オキシ]フェニル}エチル)-3-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを用い、実施例2の工程b)と同様に得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルの後クロロホルム/アセトン) により精製し、4-ニトロベンジル (5R, 6S)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-3-{4-[(トリエチルシリル)オキシ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (395mg、ほぼ等モル量のトリエチルシラノールとの混合物) を得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

15

#### 工程c)

4-ニトロベンジル (5R, 6S)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-3-{4-[(トリエチルシリル)オキシ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (367mg、ほぼ等モル量のトリエチルシラノールとの混合物) を用い、実施例11の工程a) と同様に得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) により精製し、4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (210mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.55-0.68 (6H, m), 0.96 (9H, t, J=7.9Hz), 1.31 (3H, d, J=6.2Hz), 3.13-3.31 (3H, m), 4.21-4.31 (2H, m), 5.16-5.43 (3H, m), 6.78 (2H, d, J=8.7Hz), 7.31 (2H, d, J=8.7Hz), 7.53 (2H, d, J=8.7Hz), 8.18 (2H, d, J=8.8Hz).

25

## 工程d)

前項で得られた4-ニトロベンジル (5R, 6S)- 3-(4-ヒドロキシフェニル)-7-オキソ-6-((1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(200mg)を塩化メチレン(4.5ml)に溶解し、氷冷下に触媒量もピリジンとトリクロロアセチルイソシアネート(106mg)を加え1時間攪拌した。冷水と酢酸エチルの混合物中に反応液をあけて抽出・分液した。有機層を冷水(2回)、冷食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をメタノール(13.5ml)に溶解し、氷冷下にシリカゲル(2.7g)を加え1.5時間攪拌した後、一晩冷蔵した。反応液をクロロホルムで希釈した後、シリカゲルを濾別、クロロホルム/メタノール(=4/1)洗浄、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=9/1)により精製し、4-ニトロベンジル(5R, 6S)-3-{4-[(アミノカルボニル)オキシ]フェニル}-6-((1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(113mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.53-0.69 (6H, m), 0.96 (9H, t, J=7.9Hz), 1.31 (3H, d, J=6.2Hz), 3.11-3.35 (3H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.14-5.43 (2H, m), 7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 7.35 (2H, d, J=8.7Hz), 7.44 (2H, d, J=8.8Hz), 8.17 (2H, d, J=8.8Hz).

## 工程e)

前項で得られた4-ニトロベンジル(5R, 6S)-3-{4-[(アミノカルボニル)オキシ]フェニル}-6-((1R)-1-[(トリエチルシリル)オキシ]エチル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(110mg)のTHF(1.9ml)溶液に氷冷で酢酸(11mg)を加え、引続いて1Mフッ化テトラブチルアンモニウム/THF溶液(0.19ml)を滴下した後、同温度で45分攪拌した。実施例11の工程a)と同様に後処理して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/アセトン=2/1)により精製し、4-ニトロベンジル(5R, 6S)-3-{4-[(アミノカルボニル)オキシ]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシアチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(11mg)を得た。

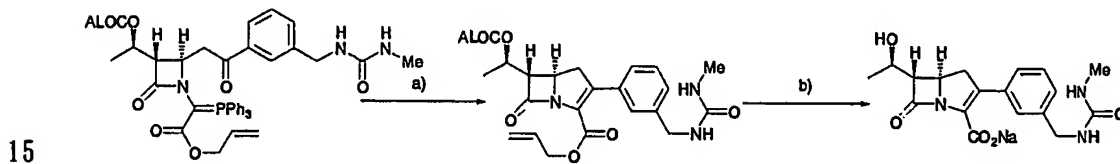
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 3.15-3.50 (2H, m), 3.36 (1H, dd, J=2.8

Hzと6.8Hz), 4.07-4.19 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.18-5.40 (2H, m), 7.07 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40 (2H, d, J=8.7Hz), 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 8.16 (2H, d, J=8.8Hz).

#### 工程f)

- 5 実施例2の工程c)と同様にして4-ニトロベンジル (5R, 6S)-3-{4-[(アミノカルボニル)オキシ]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (11mg) より (5R, 6S)-3-{4-[(アミノカルボニル)オキシ]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (4mg) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.22 (3H, d, J=6.4Hz), 2.93-3.08 (1H, m), 3.25-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.8Hzと6.0Hz), 4.10-4.28 (2H, m), 7.04 (2H, d, J=8.7Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7Hz).

#### 実施例 16



#### 工程a)

- 参考例7で得られたアリル((2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-{2-[3-(([(メチルアミノ)カルボニル]アミノ)メチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (94mg) を用い、
- 20 実施例1の工程b)と同様にしてアリル(5R, 6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-3-[3-(([(メチルアミノ)カルボニル]アミノ)メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (25mg) を得た。

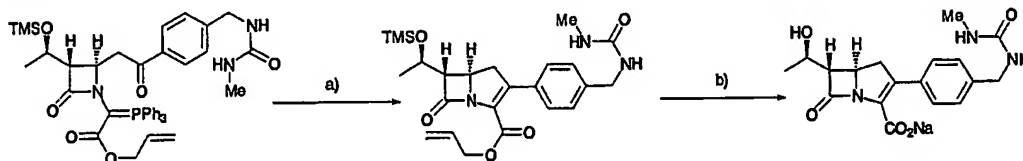
#### 25 工程b)

工程a) で得られた化合物(25mg)、酢酸(8 $\mu$ l) および水素化トリブチル錫(140 $\mu$ l) の塩化メチレン(2ml) 溶液に塩化ビス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) (3.6mg) を室温で加え30分攪拌した。反応混合物に0.1規定炭酸水素ナトリウム水(10ml)を加え水層を分離した。有機層を水(2X5ml)で抽出した。水層を合わせて塩化メチレンで洗浄後水層中の有機溶媒を減圧下除去した。得られた水溶液をボリマークロマトグラフィー(CHP-20P)により精製し、水のみで溶出した分画を集め凍結乾燥することで(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-({[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩(1.4mg)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.15 (d, 3 H,  $J = 6.2$  Hz), 2.53 (s, 3 H), 2.91 (dd, 1 H,  $J = 10.6$  Hzと17.0 Hz), 3.28 (dd, 1 H,  $J = 8.8$  Hzと17.0 Hz), 3.35 (dd, 1 H,  $J = 2.9$  Hzと5.8 Hz), 4.07-4.14 (m, 4 H), 7.06-7.21 (m, 4 H).

IR (ATR) 3315 (broad), 2954, 2924, 1749, 1576, 1456, 1396, 1375, 1259, 1134, 1068, 881, 833, 785 $\text{cm}^{-1}$ .

## 15 実施例 17



### 工程a)

参考例10で得られたアリル((2R, 3S)-2-{2-[4-({[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソ-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(0.61g)、ビストリメチルシリルアミド(0.34 ml)をトルエン/ジオキサン(10 ml/5 ml)に溶かし、6時間加熱還流した。放冷後、溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロホルム/メタノール=10:1)で精製しアリル(5R, 6S)-3-[4-({[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-ア

ザピシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシラート (0.24 g) を薄黄油状物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.10 (s, 9 H), 1.24 (d, 3 H, J = 6.2 Hz), 2.64 (d, 3 H, J = 4.8 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J = 9.9 Hz と 18.1 Hz), 3.16 (dd, 1 H, J = 2.7 Hz と 6.6 Hz), 3.20 (dd, 1 H, J = 18.1 Hz), 4.14-4.20 (m, 2 H), 4.23 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 4.43-4.58 (m, 1 H), 4.61-4.70 (m, 1 H), 5.07 (q, 1 H, J = 4.8 Hz), 5.12-5.16 (m, 1 H), 5.22-5.28 (m, 1 H), 5.42 (t, 1 H, J = 5.8 Hz), 5.76-5.86 (m, 1 H), 7.15-7.17 (m, 2 H), 7.21-7.24 (m, 2 H).

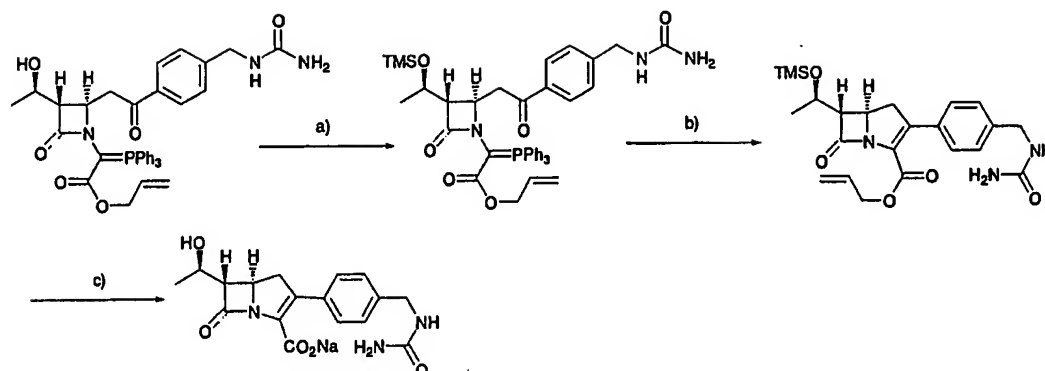
#### 工程b)

10 工程a)で得られた化合物(0.24 g)をTHF / 水 (12 ml / 3 ml) に溶かし、氷冷下1規定塩酸を加えてpH 2.5にし1時間攪拌した。ここにpH 6.86リン酸緩衝液 (15 ml)、飽和食塩水(15 ml)を加え、酢酸エチル (3 X 20 ml) で抽出した。有機層を合せて硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧除去して黄色油状物(0.24 g)を得た。このものとトリフェニルホスフィン(13 mg)および2-エチルヘキサン酸ナトリウム(93mg)をTHF(6mL)に溶解し、氷冷下

15 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) (29 mg) を加え1時間攪拌した。析出した固体を濾取し少量のTHFで洗浄し、減圧乾燥して(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-({[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (183 mg) を薄黄固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.54 (d, 3 H, J = 4.6 Hz), 2.85 (dd, 1 H, J = 9.9 Hz と 15.7 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz と 15.7 Hz), 3.12 (dd, 1 H, J = 2.8 Hz と 6.6 Hz), 3.88-3.93 (m, 1 H), 3.97-4.02 (m, 1 H), 4.12 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 4.99 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 6.01 (q, 1 H, J = 4.6 Hz), 6.56 (t, 1 H, J = 6.1 Hz), 7.07-7.09 (m, 2 H), 7.38-7.40 (m, 2 H).

IR (ATR) 3309, 2931, 1749, 1578, 1560, 1508, 1396, 1254, 1221, 1157, 1130, 1072, 808, 789, 669 cm<sup>-1</sup>.



## 工程a)

参考例 1' 1 で得られたアリル{(2R, 3S)-2-[2-(4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (0.83g) を用い、実施例 2 の工程a)と同様にしてアリル{(2R, 3S)-2-[2-(4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に

10 用いた。

## 工程b)

工程a)で得られた化合物を用い、実施例 2 の工程b)と同様にしてアリル(5R, 6S)-3-(4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.14g) を

15 得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (s, 9 H), 1.29 (d, 3 H, J = 6.2 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J = 9.9Hzと18.1 Hz), 3.21 (dd, 1 H, J = 2.8Hzと6.7 Hz), 3.26 (dd, 1 H, J = 8.9Hzと18.1 Hz), 4.19-4.25 (m, 2 H), 4.29 (d, 2 H, J = 5.8 Hz), 4.55 (broad s, 2 H), 4.58-4.63 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 5.17-5.21 (m, 1 H), 5.29-5.34 (m, 1 H), 5.38 (t, 1 H, J = 5.8 Hz), 5.81-5.91 (m, 1 H), 7.23-7.25 (m, 2 H), 7.28-7.30 (m, 2

20



H).

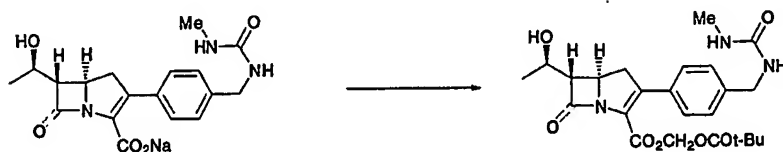
## 工程c)

工程b)で得られた化合物(0.14g)を用い、実施例17の工程b)と同様にして、(5R,6S)-3-  
 5 (4-([[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキ  
 ソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の粗生成物(0.16g)  
 を得、ポリマークロマトグラフィー(CHP-20P)により精製し、水のみで溶出した分画を集  
 め凍結乾燥することで目的物(0.02g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.21 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.91 (dd, 1 H, J = 9.8Hzと  
 10 15.6 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J = 8.5Hzと15.6 Hz), 3.19 (dd, 1 H, J = 2.8Hzと6.6 Hz),  
 3.95-3.98 (m, 1 H), 4.03-4.08 (m, 1 H), 4.17 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 5.05 (broad s,  
 1 H), 5.60 (broad s, 2 H), 6.56 (t, 1 H, J = 5.9 Hz), 7.13-7.16 (m, 2 H), 7.45-7.  
 47 (m, 2 H).

IR (ATR) 3323, 1743, 1655, 1581, 1560, 1394, 1340, 1304, 1252, 1221, 1132, 806, 7  
 15 89 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例19



実施例3と同様にして、実施例17で得られた(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-  
 20 [4-([[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.  
 2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]  
 メチル(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-([[(メチルアミノ)カルボニル]アミ  
 ノ]メチル)フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレー  
 トを得た。

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (s, 9 H), 1.34 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.74 (d, 3 H,

$J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 3.08 (dd, 1 H,  $J = 9.9 \text{ Hz}$  と  $18.3 \text{ Hz}$ ), 3.20-3.27 (m, 2 H), 4.16-4.26 (m, 2 H), 4.31 (d, 2 H,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 4.86 (q, 1 H,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 5.22 (t, 1 H,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ ), 5.73 (d, 1 H,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ), 5.82 (d, 1 H,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ ), 7.21 (broad s, 4 H).

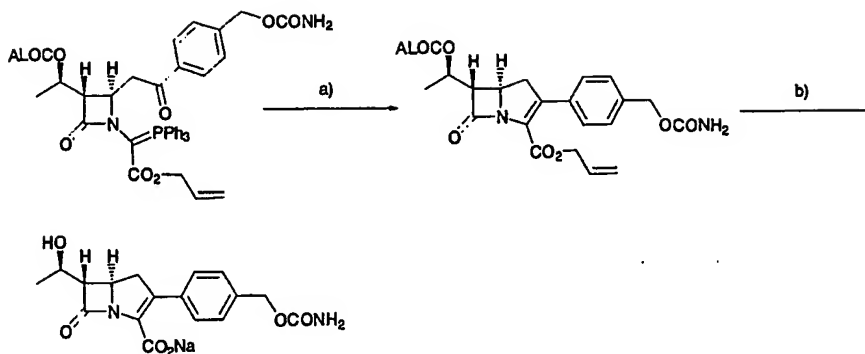
- 5 IR (ATR) 3356, 2970, 1774, 1751, 1637, 1558, 1481, 1458, 1414, 1338, 1265, 1192, 1153, 1122, 1095, 1022, 991, 978, 943, 816, 752, 665  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 20



- 10 実施例 3 と同様にして、実施例 18 で得られた (5R, 6S)-3-(4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。
- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  1.05 (s, 9 H), 1.10 (d, 3 H,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ), 2.99 (dd, 1 H,  $J = 10.0 \text{ Hz}$  と  $18.3 \text{ Hz}$ ), 3.19 (dd, 1 H,  $J = 2.9 \text{ Hz}$  と  $6.1 \text{ Hz}$ ), 3.27 (dd, 1 H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$  と  $18.3 \text{ Hz}$ ), 3.34 (d, 1 H,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 3.92-4.01 (m, 1 H), 4.08-4.13 (m, 3 H), 4.74 (broad s, 2 H), 5.58 (d, 1 H,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 5.61 (t, 1 H,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 5.66 (d, 1 H,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ ), 7.10-7.12 (m, 2 H), 7.17-7.19 (m, 2 H).
- 20 IR (ATR) 3369, 2972, 1768, 1751, 1728, 1655, 1602, 1541, 1481, 1458, 1336, 1269, 1194, 1122, 1094, 1022, 991, 978, 750, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 21



- 実施例 16と同様にして、参考例 12 で得られたアリル{(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[[アリルオキシ]カルボニル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-[[[アミノカルボニル]オキシ]メチル]フェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセ
- 5 テートよりアリル (5R, 6S)-6-{(1R)-1-[[[アリルオキシカルボニル]オキシ]エチル]-3-(4-[[[アミノカルボニル]オキシ]メチル]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、脱保護反応することで (5R, 6S)-3-(4-[[[アミノカルボニル]オキシ]メチル]フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。
- 10 アリル (5R, 6S)-6-{(1R)-1-[[[アリルオキシカルボニル]オキシ]エチル]-3-(4-[[[アミノカルボニル]オキシ]メチル]フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.49 (3H, d, J=6.3Hz), 3.13-3.33 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.8 Hzと8.5Hz), 4.28 (1H, dt, J=2.8Hzと9.4Hz), 4.55-4.78 (5H, m), 5.11 (2H, s), 5.12-5.42
- 15 (5H, m), 5.80-6.00 (2H, m), 7.35 (4H, s).

(5R, 6S)-3-(4-[[[アミノカルボニル]オキシ]メチル]フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.22 (3H, d, J=6.4Hz), 2.93-3.05 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.42 (1H, dd, J=2.8Hzと6.0Hz), 4.10-4.27 (2H, m), 5.00 (2H, s), 7.29 (4H, s).
- 20

## 実施例 22

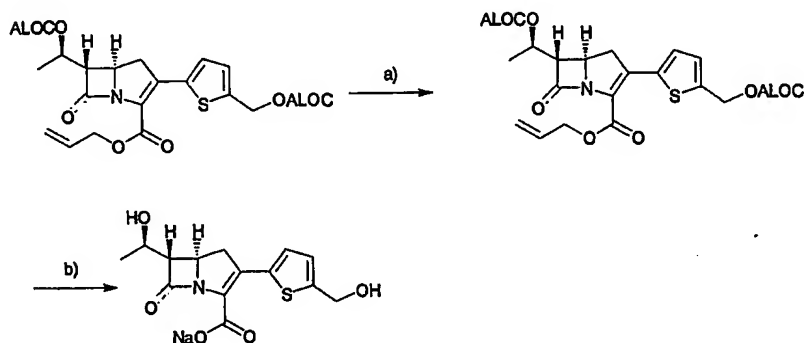
94



- (5R, 6S)-3-(4-([[(アミノカルボニル)オキシ]メチル]フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩 (13mg) の乾燥ジメチルホルムアミド (0.5ml) 溶液を氷冷し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5mg)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム (5mg) ならびにピバロイルオキシメチルクロリド (11mg) を加えた後、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルと氷水を加えて分液し、有機層を冷水洗浄 (3回) ならびに冷食塩水洗浄 (2回) 後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) により精製し、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(4-([[(アミノカルボニル)オキシ]メチル]フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (9.2mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (9H, s), 1.37 (3H, d, J=6.3Hz), 3.15-3.38 (3H, m), 4.20-4.35 (2H, m), 4.73 (2H, broad s), 5.11 (2H, s), 5.74-5.90 (2H, m), 7.35 (4H, s).

## 15 実施例 23



- 実施例 16 と同様にして、参考例 14 で得られたアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-([[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ]エチル)-2-[2-[5-([[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ]メチル]チエン-2-イル]-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R, 6S)-6-((1R)-1-([[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ

シ)エチル)-3-[5-({[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ]メチル)チエン-2-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、脱保護反応すること  
で(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]-7-オ  
キソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。

- 5 アリル (5R,6S)-6-[(1R)-1-{{[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ]エチル}-3-[5-({[(ア  
リルオキシ)カルボニル]オキシ]メチル)チエン-2-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘ  
プト-2-エン-2-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(d, 3H, J=6.3Hz), 3.28-3.46(m, 3H), 4.22(td, 1H, J=9.  
4, 2.8Hz), 4.63-4.65(m, 4H), 4.72-4.78(m, 1H), 4.83-4.89(m, 1H), 5.14-5.18(m, 1H),

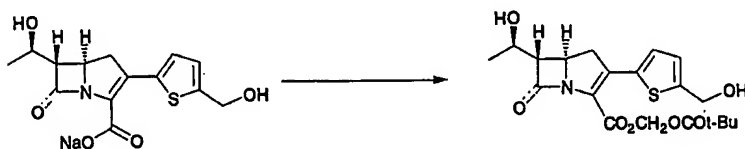
- 10 5.25-5.49(m, 8H), 5.87-6.03(m, 3H), 7.09(d, 1H, J=3.9Hz), 7.43(d, 1H, J=3.9Hz).

(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]-7-オキ  
ソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.21(d, 3H, J=6.4Hz), 3.17-3.29(m, 2H), 3.38(dd, 1H, J=5.9  
15 Hzと2.7Hz), 4.13-4.18(m, 2H), 4.66(s, 2H), 6.89(d, 1H, J=3.6Hz), 7.02(d, 1H, J=3.  
6Hz).

IR(ATR) 3267(broad), 2968, 1734, 1593, 1387, 1300, 1254, 1227, 1132, 1007, 802 cm<sup>-1</sup>

## 20 実施例 24



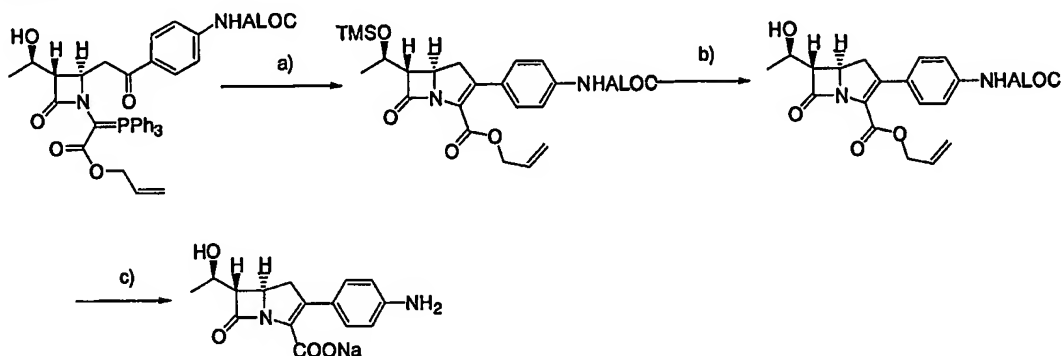
実施例 3 と同様にして、(5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[5-(ヒドロキシメチ  
ル)チエン-2-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート  
ナトリウム塩(108mg)より[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R,6S)-6-[(1R)-1  
25 -ヒドロキシエチル]-3-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]-7-オキソ-1-アザビシクロ

[3.2.0] ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (114mg) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (s, 9H), 1.37 (d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.80 (d, 1H,  $J=4.7\text{Hz}$ ),  
1.92 (t, 1H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.20 (dd, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$  と  $2.8\text{Hz}$ ), 3.31-3.49 (m, 2H), 4.21-4.29  
(m, 2H), 4.84 (d, 2H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.91 (d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.99 (d, 1H,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.00 (d,  
5 1H,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.47 (d, 1H,  $J=3.9\text{Hz}$ ).

IR (ATR) 3408 (broad), 2972, 1751, 1271, 1189, 1093, 1022, 985, 802  $\text{cm}^{-1}$

### 実施例 2 5



10

### 工程 a)

実施例 2 の工程 a) および b) と同様にしてアリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R, 6S)-3-(4-  
15 {[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 3.15-3.30 (m, 3H), 4.17-4.24  
(m, 2H), 4.64-4.73 (m, 4H), 5.17-5.40 (m, 4H), 5.86-6.00 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 4  
H)

20

### 工程 b)、工程 c)

実施例 1 7 の工程 b) と同様に脱トリメチルシリルエーテル化してアリル (5R, 6S)-3-(4-

{[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートよりアリル  
(5R, 6S)-3-(4-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、実施  
5 例 16 の工程b)と同様にして(5R, 6S)-3-(4-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。  
アリル (5R, 6S)-3-(4-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロ  
キシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.17-3.30 (m, 3H), 4.22-4.30 (m, 2H), 4.64  
10 -4.74 (m, 4H), 5.17-5.40 (m, 4H), 5.84-5.98 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H)

(5R, 6S)-3-(4-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ  
[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.40 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.13 (dd, 1H, J=16.9Hzと9.7Hz), 3.48 (dd, 1H,  
15 J=16.9Hzと8.6Hz), 3.53-3.58 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H)

#### 実施例 26

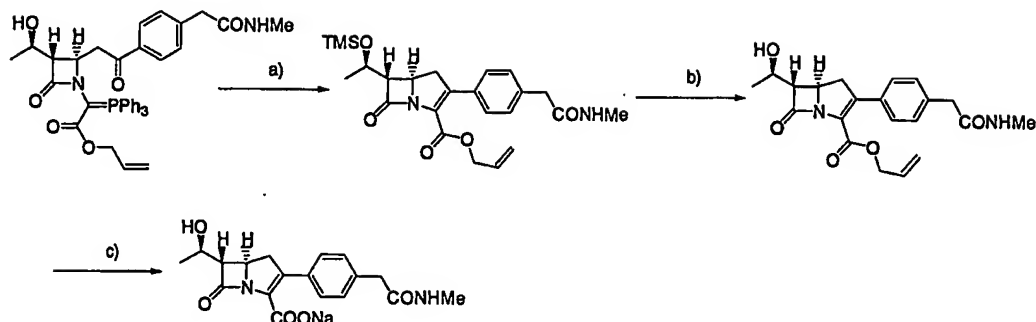


実施例 3 と同様にして(5R, 6S)-3-(4-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-  
20 オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を用いて、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(4-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロ  
キシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得  
た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.16-3.26 (m, 3H), 3.89 (broad  
25 s, 2H), 4.18-4.30 (m, 2H), 5.81 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.90 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.62 (d, 2H, J=8.6Hz), 7.

28 (d, 2H, J=8.6Hz)

### 実施例 27



#### 5 工程a)

実施例 2 の工程a)およびb)と同様にしてアリル [(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R, 6S)-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.14 (s, 9H), 1.30 (d, 3H, J=6.2Hz), 2.76 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.21-4.26 (m, 2H), 4.64-4.67 (m, 1H), 4.70-4.74 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.46 (broad, 1H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.1Hz)

#### 15 工程b)、工程c)

実施例 17 の工程b)と同様に脱トリメチルシリルエーテル化してアリル (5R, 6S)-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートよりアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシン酸を得た後、実施例 4 の工程 d)と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキ



ソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。

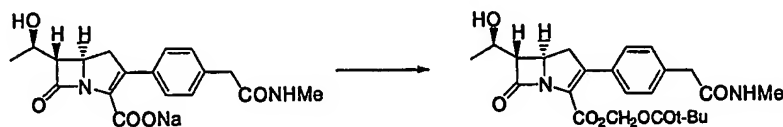
アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシルレート

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 2.11 (brs, 1H), 2.77 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.18-3.30 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.64-4.67 (m, 1H), 4.70-4.74 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 5.46 (broad, 1H), 5.83-5.93 (m, 1H), 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz)

- 10 (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.14 (d, 3H, J=6.5Hz), 2.58 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J=17.0Hz, 9.8Hz), 3.31 (dd, 1H, J=17Hz, 8.5Hz), 3.36-3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 4.10-4.22 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.21 (d, 2H, J=8.2Hz)

15

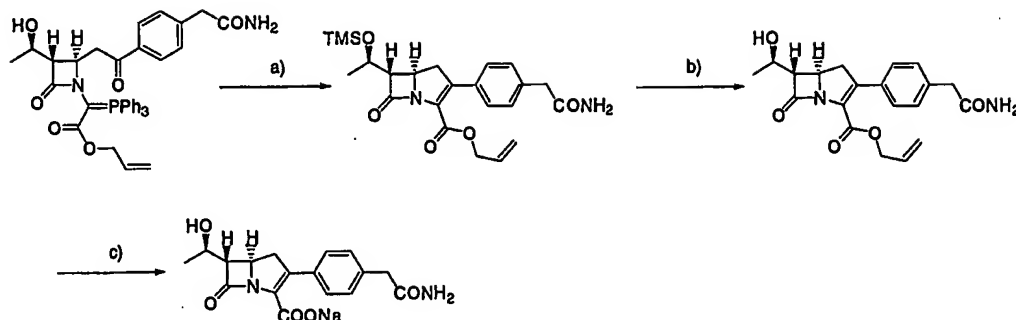
### 実施例 28



- 実施例 3 と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸
- 20 ナトリウム塩を用いて、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 2.48 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.15-3.35 (m, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.24-4.34 (m, 2H), 5.65 (broad, 1H), 5.73 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.82 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.29 (d, 2H, J=8.2Hz)
- 25

## 実施例 29



## 5 工程a)

実施例 2 の工程 a) および b) と同様にしてアリル [(2R, 3S)-2-{2-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチチン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.15-3.28 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.27-5.33 (m, 1H), 5.52 (broad, 1H), 5.82-5.90 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.36 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ )

## 15 工程 b)、工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして脱トリメチルシリルエーテル化してアリル (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートをを用いて、アリル (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、実施例 4 の工程 d) と同様にして (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得

た。

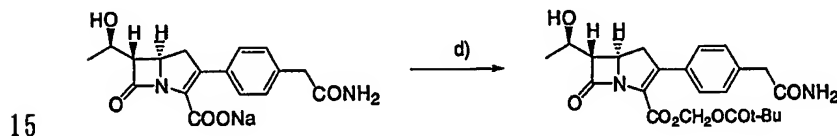
アリル (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38(d, 3H, J=6.2Hz), 3.14-3.35(m, 3H), 3.59(s, 2H), 4.22-4.35  
5 (m, 2H), 4.60-4.68(m, 1H), 4.69-4.77(m, 1H), 5.17-5.22(m, 1H), 5.25-5.34(m, 1H), 5.44(broad  
s, 1H), 5.80-5.94(m, 1H), 7.25-7.28(m, 2H), 7.37(d, 2H, J=8.2Hz)

(5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オ  
キソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.12(d, 3H, J=6.4Hz), 2.89(dd, 1H, J=17.0H  
と9.8Hz), 3.25(dd, 1H, J=17Hzと8.5Hz), 3.28-3.34(m, 1H), 3.43(s, 2H), 4.04-4.16 (m, 2H),  
7.09 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.16(d, 2H, J=8.2Hz)

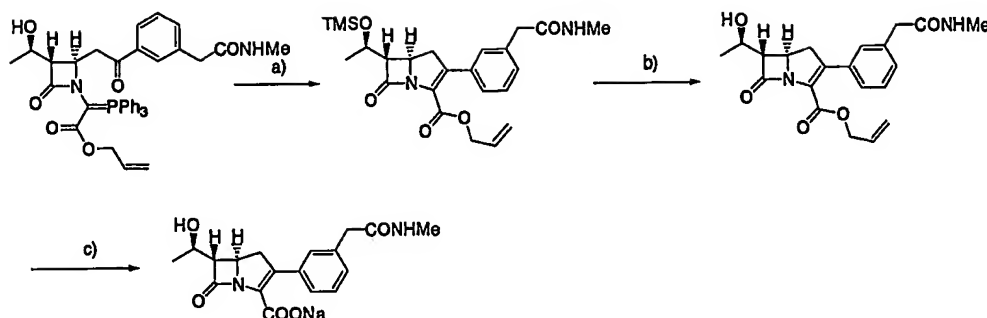
### 実施例 30



実施例 3 と同様にして (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-  
-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナト  
リウム塩を用いて、[(2S, 3S)-2-ジメチルプロパノイル]オキシ]メチル (5R, 6S)-3-[4-(2-アミノ-  
2-オキソエチル)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.  
20 0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18(s, 9H), 1.37(d, 3H, J=6.3Hz), 3.16-3.35(m, 3H), 3.60 (s, 2  
H), 4.26-4.35(m, 2H), 5.32(broad, 1H), 5.41(broad, 1H), 5.73(d, 1H, J=5.5Hz), 5.82(d, 1H,  
J=5.5Hz), 7.25-7.34(m, 4H)

### 25 実施例 31



## 工程a)

実施例 2 の工程 a) および b) と同様にしてアリル [(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを用いて、アリル (5R, 6S)-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H, J=6.1 Hz), 2.76 (d, 3H, J=4.8 Hz), 3.18-3.28 (m, 3H), 3.57 (s, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 5.72 (broad, 1H), 5.80-5.95 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 1H)

## 工程 b)、工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして脱トリメチルシリルエーテル化してアリル (5R, 6S)-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを用いて、アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、実施例 4 の工程 d) と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキサン酸 ナトリウム塩を得た。

アリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]

ル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, 3H, J=6.1Hz), 2.77 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.22-3.32 (m, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.18-5.25 (m, 1H), 5.29-5.36 (m, 1H), 5.72 (broad, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 1H)

5

(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.18 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.93 (s, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.38-3.42 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.12-4.24 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H)

10 22-7.28 (m, 1H)

### 実施例 3 2

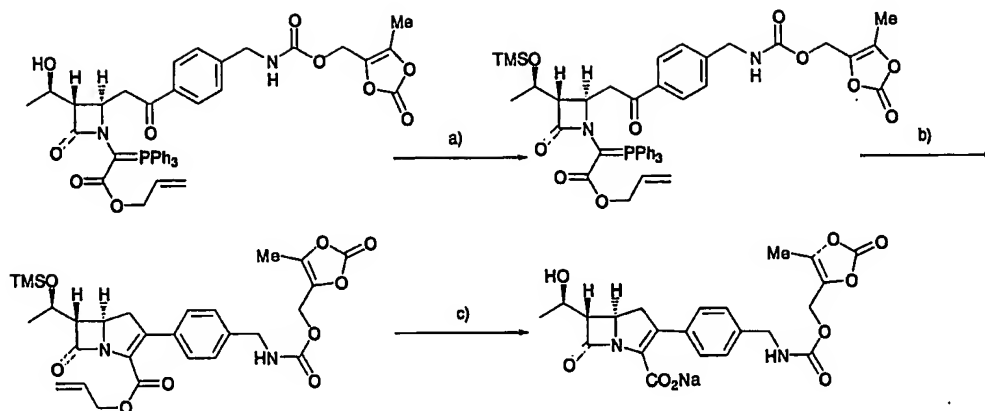


実施例3と同様にして(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を用いて、[(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 9H), 1.38 (d, 3H, J=6.3Hz), 2.78 (d, 3H, J=4.8Hz), 3.21-3.57 (m, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.25-4.34 (m, 2H), 5.77 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.81 (broad, 1H), 5.84 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 1H)

### 実施例 3 3

104



## 工程a)

参考例 26 で得られたアリル[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル]フェニル)-2-オキソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (0.52g) を用い、実施例 2 の工程a)と同様にしてアリル[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)-2-(2-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル]フェニル)-2-オキソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

## 工程b)

前項で得られた化合物を用い、実施例 2 の工程b)と同様にしてアリル(5R, 6S)-3-[4-[(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル]アミノ)メチル]フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシラート (0.21g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (d, 3 H, J = 6.2 Hz), 2.19 (s, 3 H), 3.16 (dd, 1 H, J = 9.9 Hz と 18.1 Hz), 3.22 (dd, 1 H, J = 2.8 Hz と 6.9 Hz), 3.28 (dd, 1 H, J = 8.9 Hz と 18.1 Hz), 4.19-4.25 (m, 2 H), 4.36 (d, 2 H, J = 6.0 Hz), 4.60-4.65 (m, 1 H), 4.69-4.74 (m, 1 H), 4.84 (s, 2 H), 5.17-5.21 (m, 1 H), 5.28-5.33 (m, 1 H), 5.30 (broad s, 1 H), 5.82-5.92 (m, 1 H), 7.25-7.27 (m, 2 H), 7.33-7.36 (m, 2 H).

## 工程c)

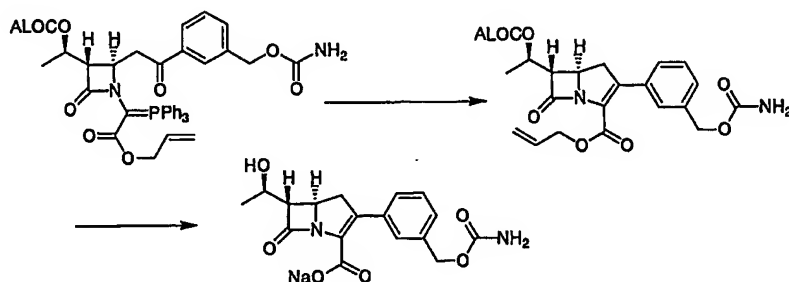
工程b)で得られた化合物(0.05g)を用い、実施例17の工程b)と同様にして、(5R,6S)-6-[ (1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[[ (5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メ  
5 トキシ]カルボニル]アミノ}メチル]フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-  
エン-2-カルボン酸ナトリウム塩の粗生成物(0.01g)を得、ポリマークロマトグラフィー(C  
HP-20P)により精製し、THF2~8%で溶出した分画を集め凍結乾燥することで目的物(0.01g)  
を得た。

LC/MS (EI) 459 (M+1)+.

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (d, 3 H, J = 6.2 Hz), 2.08 (s, 3 H), 2.78 (dd, 1  
H, J = 10.0 Hzと15.6 Hz), 3.00 (dd, 1 H, J = 8.6 and 15.6 Hz), 3.06 (dd, 1 H, J =  
2.7 Hzと6.5 Hz), 3.81-3.83 (m, 1 H), 3.85-3.88 (m, 1 H), 4.07 (d, 2 H, J = 5.9 Hz),  
4.82 (s, 2 H), 4.92 (br, 1 H), 7.01-7.03 (m, 2 H), 7.32-7.34 (m, 2 H), 7.84  
(t, 1 H, J = 5.9 Hz).

15 IR (ATR) 3348 (broad), 1817, 1736, 1718, 1591, 1518, 1394, 1308, 1252, 1227, 1196,  
1132, 1038, 1011, 984, 769 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例34



20 実施例16と同様にして、参考例27で得られたアリル {(2R,3S)-3-((1R)-1-[(アリル  
オキシ)カルボニル]オキシ}エチル)-2-[2-(3-[(アミノカルボニル)オキシ]メチル]フェニ  
ル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセ  
テートよりアリル (5R,6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ}エチ

ル)-3-(3-{[(アミノカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ  
 [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、脱保護反応することで  
 (5R, 6S)-3-(3-{[(アミノカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチ  
 ル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。

5

アリル (5R, 6S)-6-((1R)-1-{[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ}エチル)-3-(3-{[(アミ  
 ノカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン  
 -2-カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49(d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.17-3.33(m, 2H), 3.42(dd, 1H,  $J=8.4$ ,  
 10 2.8Hz), 4.26-4.31(m, 1H), 4.59-4.73(m, 6H), 5.09(s, 2H), 5.15-5.40(m, 5H), 5.80-5.98(m,  
 2H), 7.30-7.37(m, 4H).

IR(ATR) 3178(broad), 2981(broad), 1778, 1720, 1331, 1257, 1180, 748, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 471 ( $M+1$ ) $^+$ .

15 (5R, 6S)-3-(3-{[(アミノカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエ  
 チル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.23(d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.00(dd, 1H,  $J=17.0$ , 9.8Hz), 3.36(dd,  
 1H,  $J=17.0$ , 8.5Hz), 3.44(dd, 1H,  $J=6.0$ , 2.8Hz), 4.16-4.26(m, 2H), 4.72(s, 2H),  
 7.23-7.33(m, 4H).

20 IR(ATR) 3336(broad), 2966, 1709, 1589, 1392, 1335, 1049, 787, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3 5



実施例 3 と同様にして、実施例 3 4 で得られた (5R, 6S)-3-(3-{[(アミノカルボニル)オキ  
 25 シ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘ



プト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル  
(5R,6S)-3-(3-[(アミノカルボニル)オキシ]メチル)フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

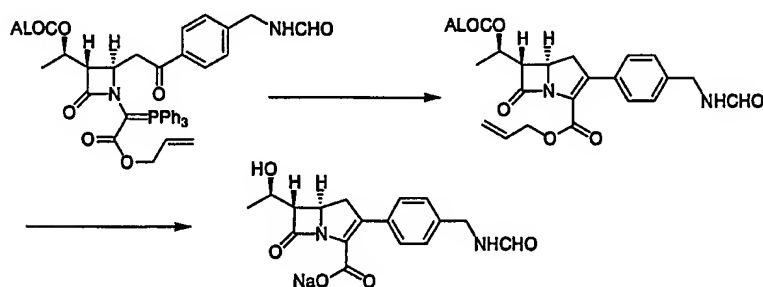
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.17(s, 9H), 1.36(d, 3H, J=6.3Hz), 1.97(br-s, 1H),  
5 3.19-3.36(m, 3H), 4.25-4.33(m, 2H), 4.74(br-s, 2H), 5.10(s, 2H), 5.77(d, 1H, J=5.5Hz),  
5.84(d, 1H, J=5.5Hz), 7.28-7.37(m, 4H).

IR(ATR) 3460(broad), 3367(broad), 2974, 1713, 1331, 1265, 1122, 1095, 1049, 1022,  
980, 787, 698 cm<sup>-1</sup>.

LC/MS (EI) 461 (M+1)+.

10

### 実施例 3 6



実施例 1 6 と同様にして、参考例 2 8 で得られたアリル [(2R,3S)-3-((1R)-1-[(アリル  
15 オキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-(2-{4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニル}-2-オキ  
ソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートより  
アリル (5R,6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-3-{4-[(ホルミ  
ルアミノ)メチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキ  
シレートを得た後、脱保護反応することで(5R,6S)-3-{4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニ  
20 ル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カ  
ルボン酸 ナトリウム塩を得た。

アリル (5R,6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-3-{4-[(ホル

ミルアミノ)メチル]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42(d, 3H, J=6.3Hz), 3.21-3.29(m, 1H), 3.56(dd, 1H, J=18.1, 8.6Hz), 3.71(dd, 1H, J=6.5, 3.0Hz), 4.33-4.38(m, 1H), 4.44(d, 2H, J=6.3Hz),  
5 4.57-4.70(m, 4H), 5.11-5.18(m, 2H), 5.23-5.39(m, 3H), 5.83-6.02(m, 2H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.62(br-s, 1H), 8.26(d, 1H, J=0.5Hz).

IR(ATR) 3375(broad), 2939, 1774, 1743, 1720, 1670, 1373, 1335, 1254, 1192, 1138, 1107, 945, 752 cm<sup>-1</sup>.

LC/MS (EI) 455 (M+1)+.

10

(5R, 6S)-3-{4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.22(d, 3H, J=6.4Hz), 2.99(dd, 1H, J=16.9, 7.8Hz), 3.35(dd, 1H, J=17.0, 8.5Hz), 3.42(dd, 1H, J=6.0, 2.8Hz), 4.16-4.35(m, 2H), 4.72(s, 1.76H),  
15 4.77(s, 0.24H), 7.21(d, 2H, J=8.4Hz), 7.26-7.28(m, 2H), 8.06(s, 0.12H), 8.08(s, 0.88H).

IR(ATR) 3248(broad), 2974, 1743, 1659, 1585, 1385, 1308, 1242, 1223, 1130, 671 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 37



実施例 3 と同様にして、実施例 36 で得られた (5R, 6S)-3-{4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル

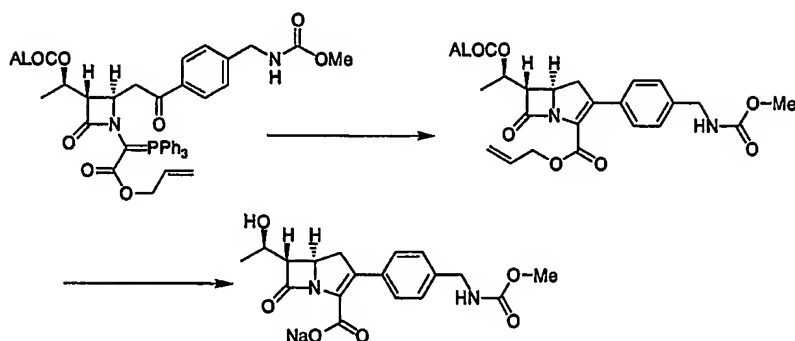
(5R, 6S)-3-{4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニル}-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。  
25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(s, 9H), 1.37(d, 3H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 1.88(br-s, 1H), 3.17–3.34(m, 3H), 4.24–4.33(m, 2H), 4.44(d, 0.3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.50(d, 1.7H,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.74–5.77(m, 1H), 5.83–5.86(m, 1H), 5.95(br-s, 1H), 7.29–7.36(m, 4H), 8.19–8.28(m, 1H).

5 IR(ATR) 3367(broad), 2974, 2935, 2873, 1774, 1747, 1662, 1269, 1122, 1095, 1022, 991, 980  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 445 (M+1)+.

# 10 実施例 38



実施例 16 と同様にして、参考例 29 で得られたアリル {(2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-[2-(4-[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル} (トリフェニルホスホラニリデン)ア

15 セテートより、アリル (5R, 6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-3-(4-[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た後、脱保護反応することで (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩を得た。

20 アリル (5R, 6S)-6-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-3-(4-[(メトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48(d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.15-3.30(m, 2H), 3.40-3.42(m, 1H), 3.71(s, 3H), 4.25-4.30(m, 1H), 4.37(d, 2H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.60-4.66(m, 3H), 4.69-4.75(m, 1H), 5.02(br-s, 1H), 5.13-5.22(m, 2H), 5.26-5.28(m, 1H), 5.30-5.31(m, 1H), 5.34-5.40(m, 1H), 5.82-5.99(m, 2H), 7.27(d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.33(d, 2H,  $J=8.3\text{Hz}$ ).

5 IR(ATR) 3251(broad), 2947, 1778, 1743, 1716, 1254, 748, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 485 ( $M+1$ ) $^+$ .

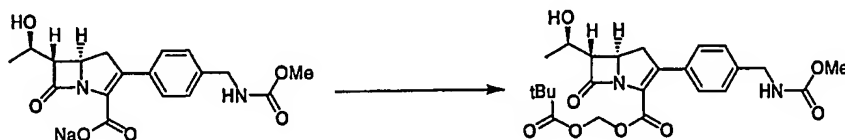
(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[メトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩

10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.22(d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.96-3.03(m, 1H), 3.32-3.38(m, 1H), 3.41-3.43(m, 1H), 3.58(s, 3H), 4.14-4.24(m, 4H), 7.20(d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.27(m, 2H).

IR(ATR) 3302(broad), 2966, 1747, 1693, 1589, 1551, 1389, 1261  $\text{cm}^{-1}$ .

15

### 実施例 3 9



実施例 3 と同様にして、実施例 3 8 で得られた (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[メトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸 ナトリウム塩より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-(4-[[メトキシカルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを  
20 得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.18(s, 9H), 1.37(d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.85(br-s, 1H),  
25 3.16-3.34(m, 3H), 3.71(s, 3H), 4.25-4.32(m, 2H), 4.38(d, 2H,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.06(br-s, 1H),

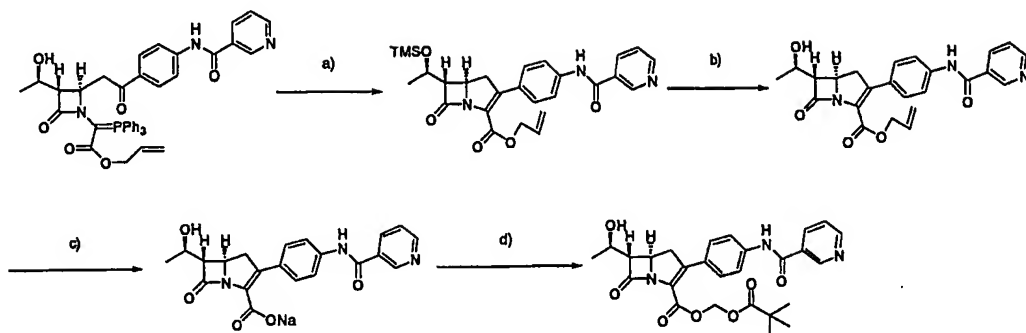
5.76 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.85 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.26-7.33 (m, 4H).

IR (ATR) 3390 (broad), 2974, 1701, 1527, 1261, 1192, 1122, 1095, 1022, 991, 980, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 475 (M+1)<sup>+</sup>.

5

#### 実施例 40



#### 工程 a)

実施例 2 の工程 b) と同様にして、参考例 32 で得たアリル[(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート (3.32g) よりアリ[(3S, 4R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]エチル)-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート (2.80g) を得た。得られた生成物は精製することなく、

15 実施例 2 の工程 b) と同様にして、アリル(5R, 6S)-7-オキソ-3-[4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (2.86g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.15-3.28 (m, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 2H), 5

20 .19-5.35 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 8.18 (s, 1H),

8.22 (d, 1H, J=8.0Hz), 9.10 (s, 1H)

## 工程 b)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物 (1.43g) よりアリル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[(ピリジン-3-イルカルボニル) アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.49g) を得た。

5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.38 (d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.24-3.30 (m, 3H), 4.26-4.31 (m, 2H), 4.66-4.74 (m, 2H), 5.20-5.35 (m, 2H), 5.86-6.00 (m, 1H), 7.44 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.67 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 1H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 8.80 (d, 1H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 9.14 (s, 1H)

## 10 工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物 (0.49g) より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[(ピリジン-3-イルカルボニル) アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.28g) を得た。

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )

15  $\delta$  1.12 (d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.92 (dd, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ , 9.8Hz), 3.26 (dd, 1H,  $J=16.8\text{Hz}$ , 8.4Hz), 3.31-3.33 (m, 1H), 4.05-4.14 (m, 2H), 7.23 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.35 (d, 2H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.40-7.43 (m, 1H), 8.10 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 8.53 (d, 1H,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.79 (d, 1H,  $J=8.0\text{Hz}$ )

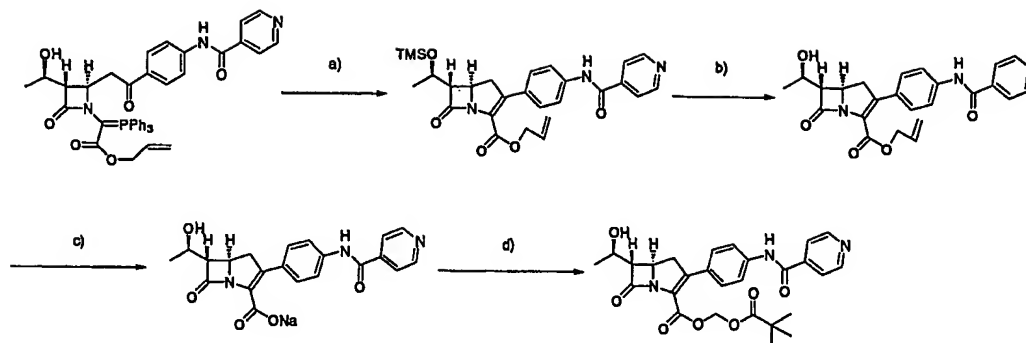
## 工程 d)

20 実施例 3 と同様にして、前項で得られた化合物 (0.22g) より [(2,2-ジメチルプロパノイル) オキシメチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[(ピリジン-3-イルカルボニル) アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.17g) を得た。

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$  1.19 (s, 9H), 1.37 (d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.20-3.37 (m, 3H), 4.25-4.33 (m, 2H), 5.78 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.87 (d, 1H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.42 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.67 (d, 2H,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 8.79 (d, 1H,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 9.13 (s, 1H)

## 実施例 4 1



## 工程 a)

- 5 実施例 2 の工程 b)と同様にして、参考例 3 3 で得たアリル((2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-{2-[4-(isonicotinoyl)amino]phenyl}-2-oxoethyl 1)-4-oxoazepazine-1-yl)(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(2.15g)よりアリル((3S, 4R)-2-oxo-4-(2-oxo-2-{4-(isonicotinoyl)amino}phenyl)ethyl)-3-{(1R)-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethyl}azepazine-1-yl)(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(2.16g)を得た。得られた生成物は精製することなく、実施例 2 の工程 b)と同様にして、アリル(5R, 6S)-3-[4-(isonicotinoyl)amino]phenyl]-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethyl}-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylate(2.35g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 15 δ 0.15(s, 9H), 1.30(d, 3H, J=6.0Hz), 3.15-3.30(m, 3H), 4.17-4.25(m, 2H), 5.19-5.35(m, 2H), 5.83-5.95(m, 1H), 7.13-7.15(m, 2H), 7.75-7.77(m, 2H), 7.99-8.01(m, 2H), 8.18(s, 1H), 8.78-8.80(m, 2H)

## 工程 b)

- 20 実施例 17 の工程 b)と同様にして、前項で得られた化合物(1.18g)よりアリル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(isonicotinoyl)amino]phenyl]-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimethylsilyl)oxy]ethyl}-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylate(0.25g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.38 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.20-3.12 (m, 3H), 4.20-4.33 (m, 2H), 4.61-4.80 (m, 2H), 5.20-5.35 (m, 2H), 5.85-5.93 (m, 1H), 7.45 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.72-7.73 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.90 (s, 1H), 8.89-8.90 (m, 2H)

5

工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物 (0.25g) より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[4-(イソニコチノイルアミノ)フェニル]-7 オキソ-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.19g) を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

δ 1.23 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.96-3.03 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 3H), 3.40-3.43 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 2H), 7.27 (s, 4H)

工程 d)

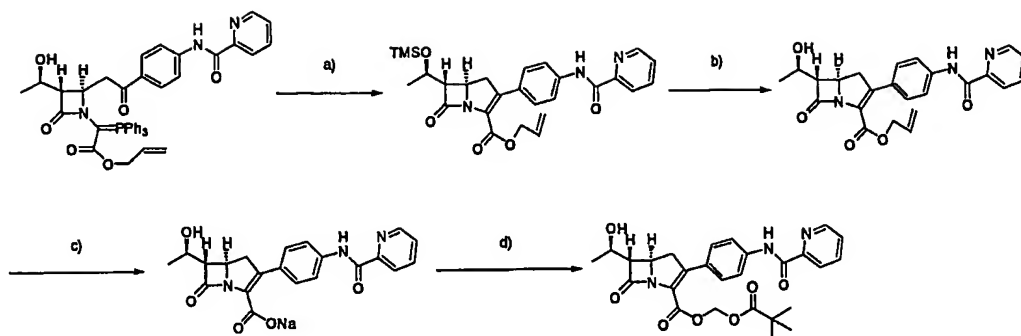
15 実施例 3 と同様にして、前項で得られた化合物 (0.12g) より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[4-(イソニコチノイルアミノ)フェニル]-7-オキソ-1-アザピシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.08g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.20 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.23-3.35 (m, 3H), 4.26-4.30 (m, 2H), 5.79 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.88 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.72 (d, 2H, J=6.0Hz), 7.95 (s, 1H), 8.83 (d, 2H, J=6.0Hz)

実施例 42





## 工程 a)

実施例 2 の工程 b) と同様にして、参考例 3 4 で得たアリル[(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートよりアリル[(3S, 4R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル}エチル)-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートを得た。得られた生成物は精製することなく、実施例 2 の工程 b) と同様にして、アリル(5R, 6S)-7-オキソ-3-{4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.15 (s, 9H), 1.31 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.12-3.35 (m, 3H), 4.15-4.25 (m, 2H), 4.60-4.67 (m, 2H), 5.19-5.34 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.44 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.78 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.80-7.94 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=7.6Hz), 8.63 (d, 1H, J=4.4Hz)

## 工程 b)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物よりアリル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.38 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.24-3.31 (m, 3H), 4.21-4.34 (m, 2H), 4.60-4.83 (m, 2H), 5.18-5.36 (m,

2H), 5.80-5.91 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=4.0Hz), 8.63 (d, 1H, J=4.4Hz), 10.09-10.13 (m, 1H)

## 工程 c)

- 5 実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

- 10 δ 1.12 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.91 (dd, 1H, J=16.8Hz, 9.6Hz), 3.22-3.33 (m, 2H), 4.03-4.14 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.85-7.87 (m, 1H), 7.93 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.48 (d, 1H, J=4.4Hz)

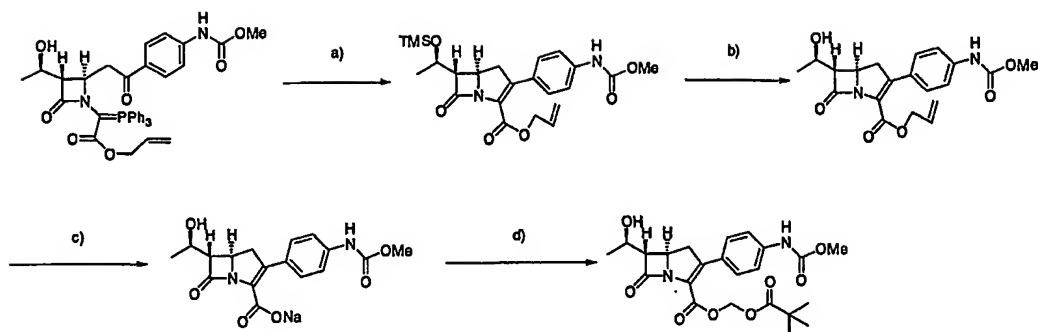
## 工程 d)

- 15 実施例 3 と同様にして、前項で得られた化合物より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.20 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.22-3.48 (m, 3H), 4.27-4.33 (m, 2H), 5.80 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.89 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.44 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.79 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.90-7.95 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.63 (d, 1H, J=4.0Hz), 10.13 (s, 1H)

## 実施例 4 3



## 工程 a)

実施例 2 の工程 b)と同様にして、参考例 35 で得たアリル[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート(2.64g)よりアリル((2R, 3S)-2-(2-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-オキソエチル)-4-オキソ-3-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}アゼチジン-1-イル)(トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート(2.59g)を得た。得られた生成物は精製することなく、実施例 2 の工程 b)と同様にして、アリル(5R, 6S)-3-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-7-オキソ-6-{(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(2.66g)を得た。

LC/MS (EI) 459 (M+1)

## 工程 b)

実施例 17 の工程 b)と同様にして、前項で得られた化合物(1.33g)よりアリル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート(0.29g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.26(d, 3H, J=6.4Hz), 3.05-3.20(m, 3H), 3.67(s, 3H), 4.14-4.22(m, 2H), 4.50-4.68(m, 2H), 5.08-5.22(m, 2H), 5.74-5.81(m, 1H), 6.55(s, 1H), 7.20-7.28(m, 4H)

## 工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物 (0.29g) より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩 (0.11g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

- 5    δ 1.11 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.87-2.94 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 4.04-4.12 (m, 2H), 7.22 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.34 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.49 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=6.0Hz), 8.52 (d, 2H, J=6.0Hz)

工程 d)

- 10    実施例 3 と同様にして、前項で得られた化合物 (0.15g) より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレート (0.11g) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

- 15    δ 1.19 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.18-3.33 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.24-4.32 (m, 2H), 5.78 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.6Hz), 6.68 (s, 1H), 7.30-7.38 (m, 4H)

#### 実施例 4 4



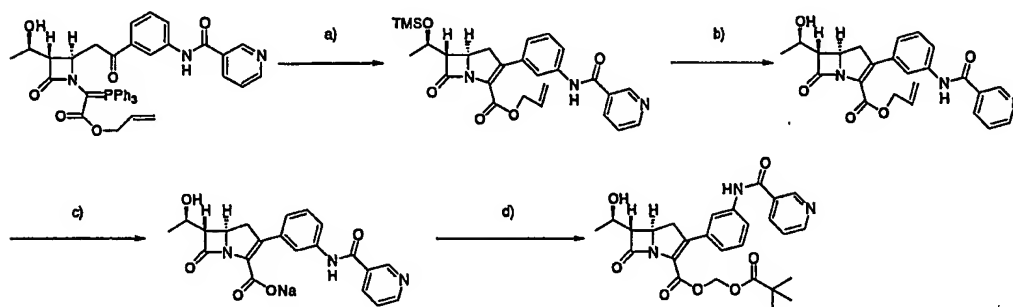
- 20    実施例 2 6 で得た [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(4-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸とジイソプロピルエチルアミンおよび塩化メチレンの混合物を 0℃ に冷却し、これにアセチルクロライドを滴下し攪拌後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで希釈し、抽出・分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸
- 25    ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去し、粗生成物を得、シリカゲルクロマトグラフィー

により精製し、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル(5R,6S)-3-[4-(アセチルアミノ)フェニル]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

LC/MS (EI) 459 (M+1)

5

#### 実施例 45



#### 工程 a)

- 10 実施例 2 の工程 b) と同様にして、参考例 38 で得たアリル[(3S,4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテートよりアリ
- 15 ((3S,4R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]エチル)-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテートを得た。得られた生成物は精製することなく、実施例 2 の工程 b) と同様にして、アリル(5R,6S)-7-オキソ-3-[3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル]-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

LC/MS (EI) 506 (M+1)

20

#### 工程 b)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物よりアリル(5R,6S)-6-[(1R)-1-

ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.37 (d, 3H, J=6.0Hz), 3.20-3.38 (m, 3H), 4.26-4.38 (m, 2H), 4.60-4.78 (m, 2H), 5.16-5.30 (m, 2H), 5.82-5.89 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.37 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8.0Hz), 8.78 (d, 1H, J=6.4Hz), 9.09 (s, 1H)

工程 c)

実施例 17 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物より (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

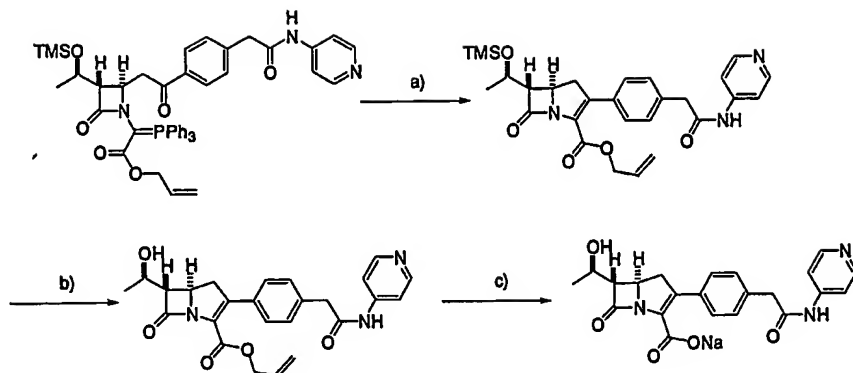
δ 1.13 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.94 (dd, 1H, J=17.6Hz, 7.6Hz), 3.28 (dd, 1H, J=17.2Hz, 8.8Hz), 3.33-3.35 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 2H), 7.08 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.25 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.29 (s, 3H), 7.34 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.42-7.45 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=4.4Hz), 8.81 (s, 1H)

工程 d)

実施例 3 と同様にして、前項で得られた化合物より [(2, 2-ジメチルプロパノイル)オキシメチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.14 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, J=6.4Hz), 3.24-3.42 (m, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 5.75 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.82 (d, 1H, J=5.6Hz), 7.09 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.38-7.46 (m, 3H), 8.32 (d, 1H, J=6.0Hz), 8.71 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, J=6.0Hz), 9.24 (s, 1H)

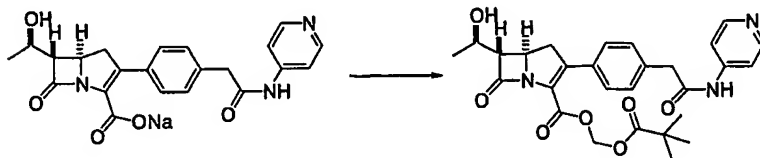


- 実施例 2 の工程 b) と同様の方法で、添加剤としてビストリメチルシリルアミドを添加し、参  
考例 39 で得たアリル ((3*S*, 4*R*)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-  
5 イルアミノ)エチル]フェニル}エチル)-3-[(1*R*)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]ア  
ゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (0.62g) よりアリル  
(5*R*, 6*S*)-7-オキソ-3-{4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]フェニ  
ル}-6-[(1*R*)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エ  
ン-2-カルボキシレートを得た。これを用いて、実施例 17 の工程 b) と同様の方法で、  
10 (5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルア  
ミノ)エチル]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩  
(54.4mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

- δ 1.25 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.95 (dd, 1H, J=17.0Hz, 9.8Hz), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.42-3.47  
15 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.17-4.24 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 8.34-8.38 (m, 2H)

#### 実施例 47

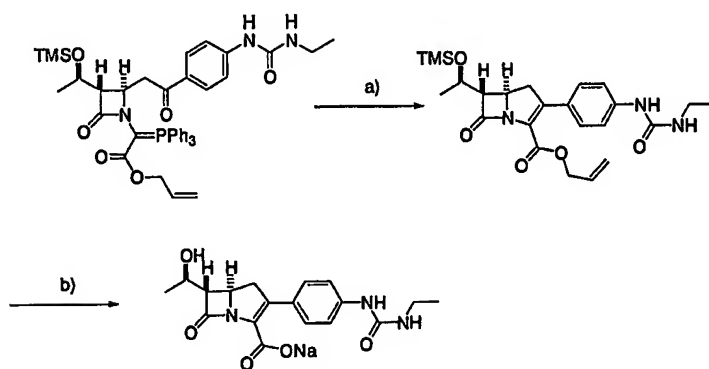


実施例 46 で得た (5*R*, 6*S*)-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-{4-[2-オキソ-2-(ピ

リジン-4-イルアミノ)エチル]フェニル}-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボ  
ン酸ナトリウム塩を用い、実施例3と同様にして[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチ  
ル (5R,6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-[4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イル  
アミノ)エチル]フェニル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを  
5 得た。

LC/MS (EI) 522 (M+1)

#### 実施例 48



#### 10 工程 a)

実施例2の工程b)と同様の方法で、添加剤としてビストリメチルシリルアミドを添加し、  
参考例42で得たアリル ((2R,3S)-2-[2-(4-[(エチルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニ  
ル)-2-オキソエチル]-4-オキソ-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アセチジ  
ン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R,6S)-3-(4-[(エチ  
ルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキ  
シ]エチル)-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。  
15

LC/MS (EI) 472 (M+1)

#### 工程 b)

20 前項で得られた化合物を用いて、実施例17の工程b)と同様の方法で、(5R,6S)-3-(4-[(エ  
チルアミノ)カルボニル]アミノ}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-ア

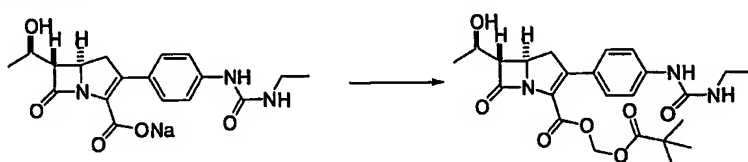


ザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウムを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

δ 0.98 (t, 3H, J=7.2Hz), 1.17 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.94 (dd, 1H, J=16.9Hz, 9.8Hz), 3.06  
(q, 2H, J=7.2Hz), 3.29 (dd, 1H, J=16.9Hz, 8.5 Hz), 3.32-3.39 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 2H),  
5 7.09-7.15 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 2H)

#### 実施例 4 9

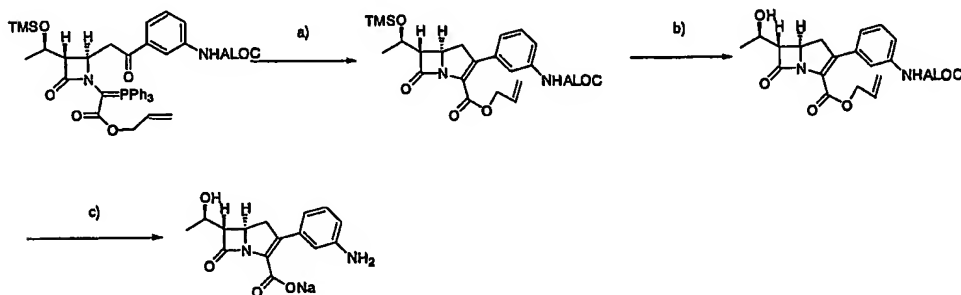


実施例 3 と同様にして、実施例 4 8 で得た (5R, 6S)-3-(4-[(エチルアミノ)カルボニル]ア  
10 ミノ)フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト  
-2-エン-2-カルボン酸ナトリウムを用いて、[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル  
(5R, 6S)-3-(4-[(エチルアミノ)カルボニル]アミノ)フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチ  
ル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 1.19 (s, 9H), 1.10-1.19 (m, 3H), 1.36 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.12-3.38 (m, 5H), 4.11-4.28 (m, 2H), 4.92 (brs, 1H),  
5.77 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.87 (d, 1H, J=5.5Hz), 6.51 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H)

#### 実施例 5 0



20 工程 a)

実施例 2 の工程 b) と同様にして、参考例 4 4 で得たアリル [(2R, 3S)-2-[2-(3-[(アリル

オキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル (5R, 6S)-3-(3-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 0.15 (s, 9H), 1.29 (d, 3H, J=6.1Hz), 3.16-3.28 (m, 3H), 4.17-4.25 (m, 2H), 4.57-4.78 (m, 4H), 5.13-5.44 (m, 4H), 5.80-6.06 (m, 2H), 6.65 (brs, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.47 (brs, 1H)

10

工程 b)

実施例 17 の工程 b)と同様に脱トリメチルシリルエーテル化して、アリル (5R, 6S)-3-(3-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートよりアリル (5R, 6S)-3-(3-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.36 (d, 3H, J=6.3Hz), 3.13-3.38 (m, 3H), 4.19-4.35 (m, 2H), 4.54-4.77 (m, 4H), 5.12-5.42 (m, 4H), 5.74-6.04 (m, 2H), 6.75 (brs, 1H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.47 (brs, 1H)

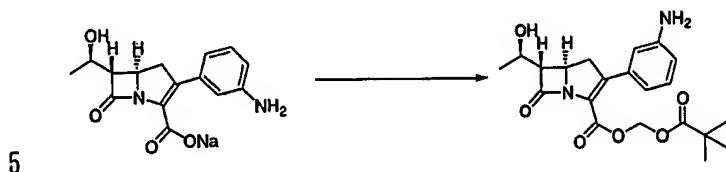
工程 c)

実施例 16 の工程 b)と同様にして、前項で得られた化合物より (5R, 6S)-3-(3-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)

$\delta$  1.19 (d, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.94 (dd, 1H,  $J=17.0\text{Hz}$ ,  $9.8\text{Hz}$ ), 3.28 (dd, 1H,  $J=17.0\text{Hz}$ ,  $8.5\text{Hz}$ ),  
3.35-3.42 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 6.62-6.73 (m, 3H), 7.03- 7.11 (m, 1H)

## 実施例 5 1



実施例 3 と同様にして、実施例 5 0 で得た (5R, 6S)-3-(3-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル(5R, 6S)-3-(3-アミノフェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.19 (s, 9H), 1.36 (d, 3H,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.12-3.28 (m, 3H), 4.20-4.31 (m, 2H),  
5.72-5.78 (m, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 6.62-6.73 (m, 3H), 7.07- 7.16 (m, 1H)

15

## 実施例 5 2



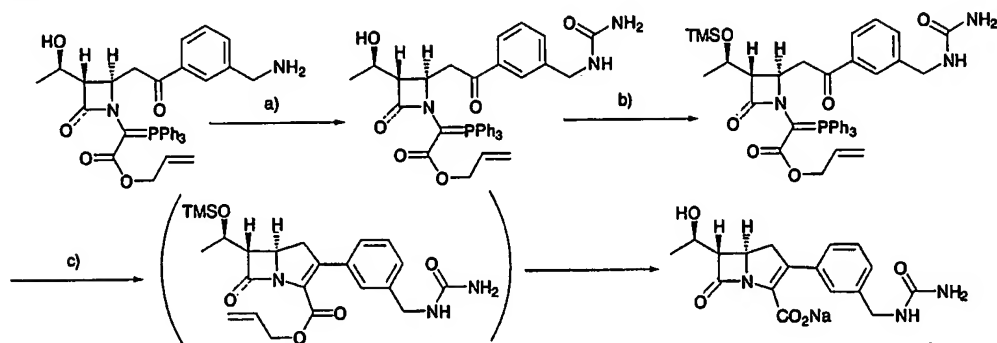
実施例 3 と同様にして、実施例 1 6 で得た (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-([(メチルアミノ)カルボニル]アミノ)メチル]フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル(5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-3-[3-([(メチルアミノ)カルボニル]アミノ)メチル]フェニル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

20

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15 (s, 9 H), 1.33 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz), 2.75 (s, 3 H), 3.20–3.28 (m, 2 H), 4.13–4.27 (m, 2 H), 4.30–4.38 (m, 2 H), 5.70 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz), 5.79 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz), 7.15–7.17 (m, 1 H), 7.19–7.30 (m, 3 H).

5

## 実施例 5 3



## 工程 a)

参考例 1 1 と同様にして、参考例 6 で得たアリル{(2R, 3S)-2-[2-[3-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートからアリル{(2R, 3S)-2-[2-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

15

## 工程 b)

前項で得た化合物を用い、実施例 2 の工程 a) と同様にしてアリル{(2R, 3S)-2-[2-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。このものはさらに精製することなく次工程に用いた。

## 工程 c)

前項で得た化合物を用い、実施例 2 の工程 b) と同様にしてアリル (5R, 6S)-3-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-7-オキソ-6-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。さらに実施  
 5 例 8 の工程 b) と同様にして (5R, 6S)-3-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.09 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.78 (dd, 1 H, J = 9.8, 15.6 Hz), 3.01 (dd, 1 H, J = 8.5, 15.6 Hz), 3.07 (dd, 1 H, J = 2.8, 6.5 Hz), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.91-3.96 (m, 1 H), 4.03 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 4.93 (d, 1 H, J = 5.0 Hz), 6.32 (t, 1 H, J = 5.9 Hz), 6.92 (br. d, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.07 (br. t, 1 H, J = 7.7 Hz), 7.19 (br. s, 1 H), 7.33 (br. d, 1 H, J = 8.0 Hz).

IR (ATR) 3338(br), 2972, 1743, 1649, 1570, 1489, 1389, 1340, 1308, 1246, 1223, 1132, 1092, 1039, 999, 978, 951, 887, 783, 696 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 5 4

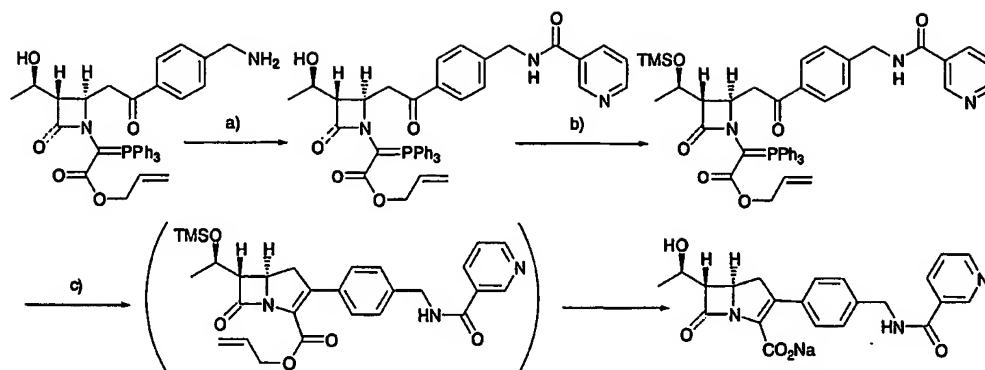


実施例 3 と同様にして、実施例 5 3 で得られた (5R, 6S)-3-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘ  
 20 プト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (5R, 6S)-3-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 1.14 (s, 9H), 1.31 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 3.12 (dd, 1 H, J = 18.5, 9.9 Hz), 3.20-3.28 (m, 2 H), 4.09-4.25 (m, 2 H), 4.31 (br. s, 2H), 5.69 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 5.79 (d, 1 H, J = 5.6 Hz), 5.95 (br. s, 1 H), 7.16-7.18 (m, 1 H),

7.23-7.28 (m, 3 H).

## 実施例 5 5



## 5 工程 a)

参考例 9 で得られたアリル{(2R, 3S)-2-[2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキシエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (3.05 g)、トリエチルアミン (1.26 ml) の THF (45 ml) 溶液にニコチノイルクロライド塩酸塩 (1.19 g) のピリジン (10 ml) 懸濁液を室温で加え 10 分攪拌した。

- 10 反応混合物に酢酸エチル (100 ml) を加え、飽和食塩水 (100 ml ずつ 3 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> 150 g、クロロホルム/メタノール=97:3~91:9) で精製し、アリル{(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキシ-4-[2-オキシ-2-(4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]メチル)フェニル)エチル]アゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを
- 15 を得た。

## 工程 b)

- 前項で得られた化合物を用い、実施例 2 の工程 a) と同様にしてアリル{(2R, 3S)-2-[2-(3-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル)フェニル]-2-オキシエチル]-3-[(1R)-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを
- 20 を得た。このものはさらに精製することなく次工程に

用いた。

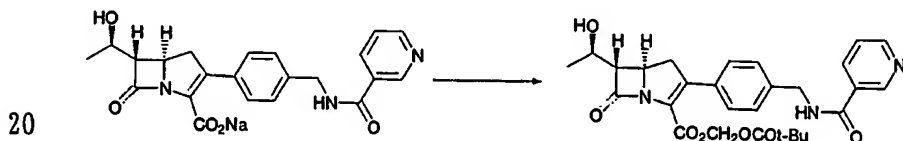
### 工程 c)

前項で得られた化合物を用い、実施例 2 の工程 b) と同様にしてアリル (5R, 6S)-7-オキソ  
 5 -3-(4-[[[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-6-[(1R)-1-[(トリメチル  
 シリル)オキシ]エチル]-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシレートを得た。  
 さらに実施例 8 の工程 b) と同様にして (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ  
 -3-(4-[[[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-1-アザビシクロ [3.2.0]  
 ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩を得た。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.14 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.86 (dd, 1 H, J = 15.7, 9.9  
 Hz), 3.08 (dd, 1 H, J = 15.7, 8.5 Hz), 3.13 (dd, 1 H, J = 6.6, 2.8 Hz), 3.90 (br, 1  
 H), 4.00 (td, 1 H, J = 8.9, 2.7 Hz), 4.44 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 5.01 (br. d, 1 H, J  
 = 3.7 Hz), 7.17 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.49 (ddd, 1 H, J  
 = 0.8, 4.8, 7.9 Hz), 8.22 (td, 1 H, J = 2.0, 7.9 Hz), 8.69 (dd, 1 H, J = 1.7, 4.8 Hz),  
 15 9.03 (dd, 1 H, J = 0.8, 2.2 Hz), 9.31 (t, 1 H, J = 5.9 Hz).

IR (ATR) 3267, 1747, 1643, 1589, 1547, 1477, 1392, 1308, 1246, 1223, 1158, 1130,  
 1092, 1030, 987, 945, 879, 802, 787, 706, 675, 621 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 5 6

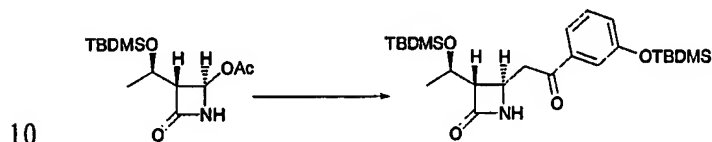


実施例 3 と同様にして、実施例 5 5 で得た (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキ  
 ソ-3-(4-[[[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-1-アザビシクロ  
 [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム塩より [(2,2-ジメチルプロパノイル)オキ  
 シ]メチル (5R, 6S)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-7-オキソ-3-(4-[[[(ピリジン-3-イルカ  
 25 ルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-2-カルボキシ

レートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15 (s, 3 H), 1.37 (d, 3 H, J = 3.6 Hz), 3.21 (dd, 1 H, J = 9.9 Hz と 18.5 Hz), 3.27 (dd, 1 H, J = 2.8 Hz と 6.6 Hz), 3.31 (dd, 1 H, J = 8.9 Hz と 18.5 Hz), 4.21-4.37 (m, 2 H), 4.67 (d, 2 H, J = 5.5 Hz), 5.73 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 5.81 (d, 1 H, J = 5.5 Hz), 6.74 (br. t, 1 H), 7.30-7.36 (m, 4 H), 7.40 (ddd, 1 H, J = 0.7 Hz と 4.8 Hz と 8.0 Hz), 8.18 (dt, 1 H, J = 8.0 Hz と 2.0 Hz), 8.73 (dd, 1 H, J = 1.7 Hz と 4.8 Hz), 9.02 (d, 1 H, J = 1.7 Hz).

#### 参考例 1



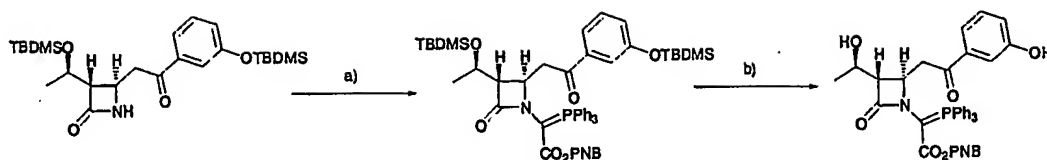
(2R, 3R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソ-2-アゼチジニル アセテート (5.75g) と tert-ブチル (ジメチル) (3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}フェノキシ)シラン (約20mmol) の乾燥塩化メチレン (36ml) 溶液に室温で沃化亜鉛 (6.38g, 20mmol) を加え同温度で終夜反応した。反応液を氷水にあげて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を飽和食塩水 (2回)、炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をヘキサンから結晶化・濾取・洗浄後減圧下に乾燥して、(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-[2-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン (7.161g) を得た。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.078 (6H, s), 0.084 (6H, s), 0.22 (9H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (9H, s), 1.25 (3H, d, J=6.2Hz), 2.89 (1H, dd, J=2.3Hz と 5.4Hz), 3.07-3.18 (1H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 4.07-4.16 (1H, m), 4.17-4.28 (1H, m), 6.11 (1H, s), 7.03-7.12 (1H, m), 7.30-7.44 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=7.8Hz).

#### 25 参考例 2



131



## 工程a)

- p-ニトロベンジルグリオキサレート水和物(2.73g)をトルエン(100ml)に溶解し、加熱  
 5 還流下に共沸脱水した。一旦室温まで冷却した後、(3S,4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-[2-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン(4.78g)を加えて溶解し、加熱還流下に共沸脱水した。原料の消失後減圧下に溶媒を留去した。残渣を乾燥THF(40ml)に溶解し、2,6-ルチジン(1.61g)を加え-20~-30℃に冷却した。同温度で塩化チオニル(1.78g)を滴下した。不溶物を濾別・乾燥THF洗浄した濾液をバス温35℃以下で減圧下に濃縮した。残渣を乾燥1,4-ジオキサ  
 10 ン(40ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(5.77g)および2,6-ルチジン(2.36g)を加えバス温50℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチルおよび冷食塩水を加えて抽出・分液した。有機層を冷硫酸水素カリウム水溶液(2回)、冷食塩水、冷炭酸水素ナトリウム水、冷食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧  
 15 下除去した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、4-ニトロベンジル{(2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(7.310g)を得た。

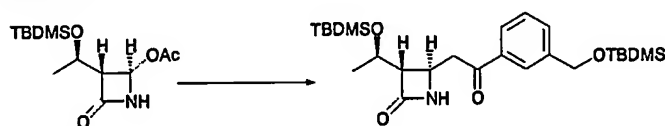
## 工程b)

- 4-ニトロベンジル{(2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]フェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.89g)と酢酸(2.40g)をTHF(20ml)に溶解し、室温で1Mフッ化テトラブチルアンモニウム/THF溶液(12ml)を滴下した後、バス温50℃で7.5時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチルおよび冷食塩水を加えて抽出・分液した。有機層を冷炭酸水素ナトリウム水、冷食塩水(3回)  
 25

の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をジエチルエーテルから結晶化・濾取・洗浄後減圧下に乾燥して4-ニトロベンジル {(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル} (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (1.168g) を得た。

5 IR (KBr) 3423 (broad), 1727, 1604, 1256, 750, 720, 692  $\text{cm}^{-1}$

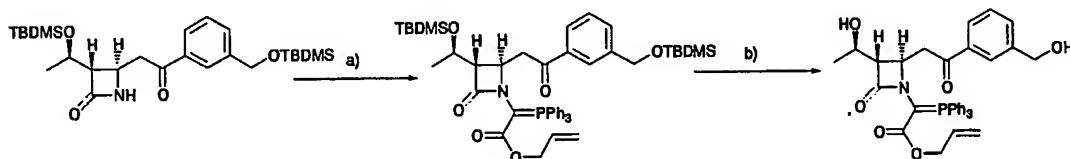
### 参考例 3



参考例 1 と同様にして、tert-ブチル(ジメチル) (3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}フェノキシ)シランの代わりにtert-ブチル(ジメチル) [(3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}ベンジル)オキシ]シランを用いて、(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-{2-[3-(([[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]メチル)フェニル)-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン}を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08(s, 6H), 0.12(s, 6H), 0.87(s, 9H), 0.95(s, 9H), 1.25  
15 (d, 3H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.87-2.89(m, 1H), 3.13-3.20(m, 1H), 3.46(dd, 1H,  $J=17.7, 3.0\text{Hz}$ ),  
4.21-4.24(m, 1H), 4.80(s, 2H), 6.11(s, 1H), 7.46(t, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.57(d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.82(d, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.90(s, 1H).

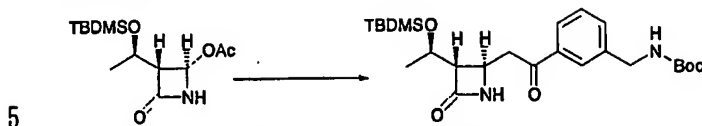
### 参考例 4



参考例 2 と同様にして、p-ニトロベンジルグリオキサレート水和物の代わりにアリルグリ  
20 オキサレート水和物を用いて、アリル ((2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。

IR (KBr) 3324 (broad), 1767, 1738, 1671, 1439, 1373, 1245, 1124, 1107, 1084, 692  $\text{cm}^{-1}$

### 参考例 5



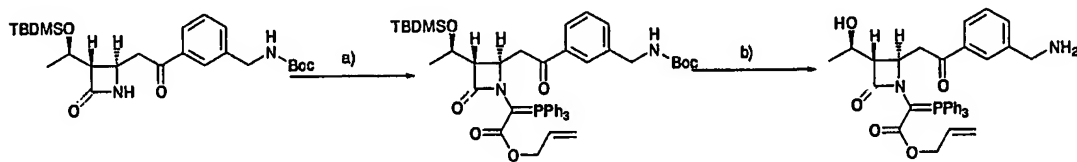
参考例 1 と同様にして、tert-ブチル(ジメチル)(3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}フェノキシ)シランの代わりに tert-ブチル(3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}ベンジル)カルバメートを用いて、tert-ブチル3-[[{(2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメートを得た。

10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.08 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.25 (d, 3 H,  $J = 6.3$  Hz), 1.47 (s, 9 H), 2.89 (dd, 1 H,  $J = 2.2$  Hz と 5.3 Hz), 3.17 (dd, 1 H,  $J = 10.1$  Hz と 17.8 Hz), 3.46 (dd, 1 H,  $J = 3.0$  Hz と 17.8 Hz), 4.09-4.16 (m, 1 H), 4.19-4.27 (m, 1 H), 4.38 (d, 2 H,  $J = 6.2$  Hz), 4.96 (broad s, 1 H), 6.14 (broad s, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.52-7.55 (m, 1 H), 7.82-7.87 (m, 2 H).

15

### 参考例 6



#### 工程 a)

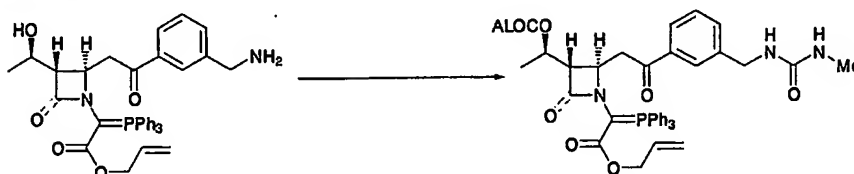
20 参考例 5 で得られた tert-ブチル3-[[{(2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメート (4.75 g) を用い、参考例 2 と同様にして、p-ニトロベンジルグリオキサレート水和物の代わりにアリルグリオキサレート水和物を用いて、アリル[(2R,3S)-2-[2-(3-[[tert-ブチル(ジメチル)カルボニル]アミノ]メチル}フェニル)-2-オキソエチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメートを得た。

ル)シリル]オキシ)エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。

#### 工程 b)

工程 a) で得られた化合物 (1.0 g) を 70% トリフルオロ酢酸水溶液に溶解し室温で 1 時間攪拌した。0.1M リン酸緩衝液 (pH6.86, 10ml) を加え酢酸エチル (3X10ml) で抽出した。有機層を合せて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去してアリル{(2R, 3S)-2-{2-[3-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。

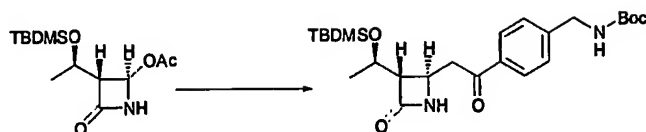
#### 10 参考例 7



参考例 6 で得られたアリル{(2R, 3S)-2-{2-[3-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (0.7g) を THF (2ml) に溶かし 4-ニトロフェニルメチルカルバメート (196mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 ml) を加え 1 時間攪拌し、さらに 4-ニトロフェニルメチルカルバメート (50mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.17 ml) を加え 1 時間攪拌した。ここに 0.1M リン酸緩衝液 (pH6.86, 10ml) を加え酢酸エチル (3X10mL) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去した。残渣、トリエチルアミン (0.17mL) および 4-ジメチルアミノピリジン (7.3mg) を THF (2mL) に溶かし、0℃ でクロロギ酸アリル (0.095ml) を加え 14 時間室温で反応した。ここに 0.1M リン酸緩衝液 (pH6.86, 10mL) を加え酢酸エチル (3X10ml) で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100:0~10:1) で精製しアリル{(2R, 3S)-3-[(1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル]-2-{2-[3-([(メチルアミノ)カルボニル]アミノ)メチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを薄黄油状物 (94mg) として得

た。

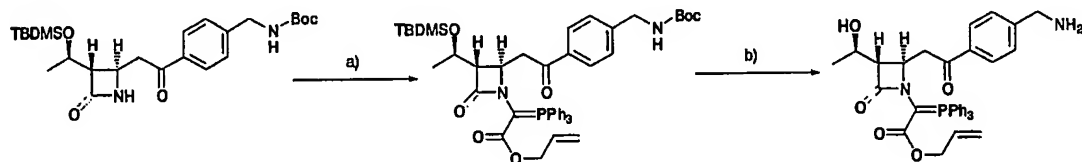
# 参考例 8



- 5 参考例 1 と同様にして、tert-ブチル(ジメチル) (3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}フェノキシ)シランの代わりにtert-ブチル(4-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}ベンジル)カルバメートを用いて、tert-ブチル4-{[(2R, 3S)-3-((1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメート (5.53 g) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.06 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 1.24 (d, 3 H, J = 6.2 Hz), 1.45 (br, 9 H), 2.87 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz と 5.4 Hz), 3.14 (dd, 1 H, J = 10.2 Hz と 17.7 Hz), 3.43 (dd, 1 H, J = 3.0 Hz と 17.7 Hz), 4.08-4.12 (m, 1 H), 4.18-4.24 (m, 1 H), 4.37 (d, 2 H, J = 5.9 Hz), 4.95 (broad s, 1 H), 6.11 (broad s, 1 H), 7.37-7.39 (m, 2 H), 7.89-7.91 (m, 2 H).

15

# 参考例 9



## 工程 a)

- 参考例 8 で得られた tert-ブチル4-{[(2R, 3S)-3-((1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメート (18.7 g) を用い、参考例 2 と同様にして、p-ニトロベンジルグリオキサレート水和物の代わりにアリルグリオキサレート水和物を用いて、アリル[(2R, 3S)-2-[2-(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-2-オキソエチル]-3-((1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}ベンジルカルバメート (18.7 g) を得た。

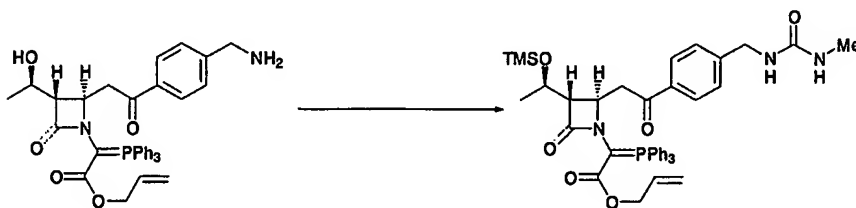
ル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。

#### 工程 b)

工程 a) で得られた化合物 (2.0 g) を 70% トリフルオロ酢酸水溶液に溶解し室温で 1 夜反応  
 5 した。飽和炭酸水素ナトリウム水 (10ml)、炭酸水素ナトリウムを加え中和しクロロホルム  
 (3X20ml) で抽出した。有機層を合せて硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜  
 去してアリル{(2R, 3S)-2-{2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-[(1R)-1-ヒ  
 ドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテ  
 ートを得た。

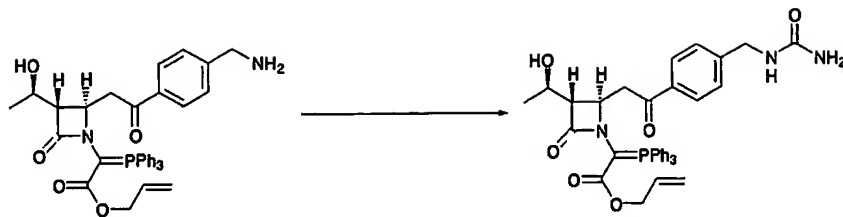
10

#### 参考例 10



参考例 9 で得られたアリル{(2R, 3S)-2-{2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチ  
 ル}-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニ  
 15 リデン)アセテート (1.8g) を、THF (10ml) に溶かし 4-ニトロフェニルメチルカルバメート (5  
 65mg)、トリエチルアミン (0.34 ml) を加え 1 夜反応し、さらにトリエチルアミン 0.34ml) を  
 加えた。トリエチルアミン (0.68ml)、クロロトリメチルシラン (0.74ml) を加え 3 時間攪拌し  
 た。ここに 0.1M リン酸緩衝液 (pH 6.86, 30ml) を加え酢酸エチル (3X20ml) で抽出し、硫酸  
 マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 20 フィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製しアリル{(2R, 3S)-2-{2-[4-({[(メチル  
 アミノ)カルボニル]アミノ}メチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソ-3-[(1R)-1-[(ト  
 リメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセ  
 テート (0.74g) を得た。

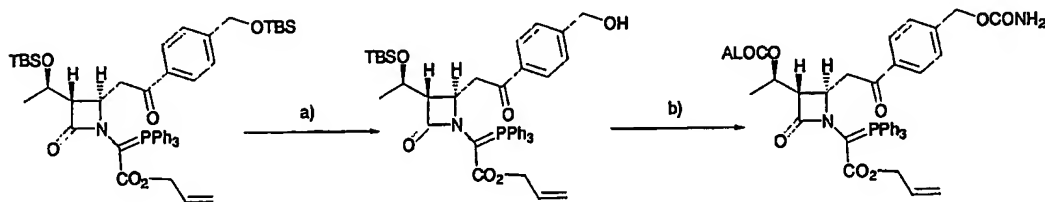
## 参考例 1 1



参考例 9 で得られたアリル{(2R, 3S)-2-[2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.7g)を、THF(5ml)に溶かしトリメチルシリルイソシアネート(0.57ml)を加え、2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=95:5~100:20)で精製しアリル{(2R, 3S)-2-[2-[4-[(アミノカルボニル)アミノ]メチル]フェニル]-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。

10

## 参考例 1 2



## 工程a)

15 反応温度を氷冷で行った以外は参考例 2 の工程b)と同様にしてアリル((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-[4-((tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ)メチル]フェニル]-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得た。

20

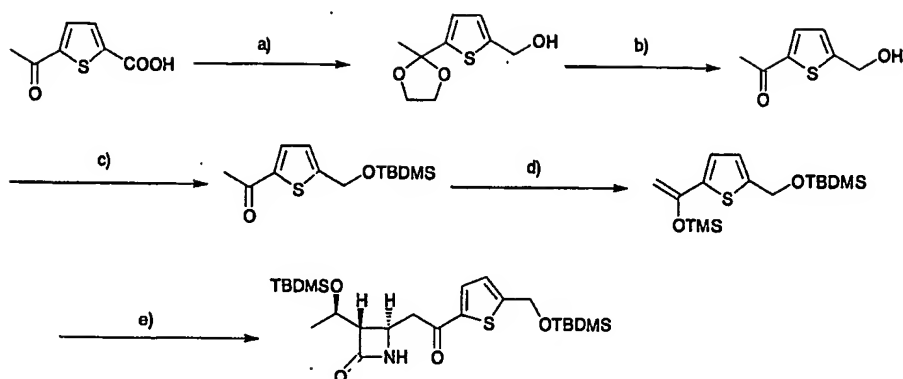
## 工程b)

- アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル) シリル] オキシ]エチル)-2-{2-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキシエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (900mg) とピリジン (触媒量) を塩化メチレン (7.5ml) に溶解し、トリクロロアセチルイソシアネート (345mg) を加え氷冷下に 1 時間攪拌した。
- 反応液を氷水にあけて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を 5% 硫酸水素カリウム水、水および食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をアセトニトリル (21ml) に溶解し、氷冷下に三フッ化ホウ素エーテル錯体 (519mg) を加え 15 分攪拌した。反応液を氷水にあけて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣のうち 92/100 (重量比) を塩化メチレン (6ml) に溶解し、氷冷下に 4-ジメチルアミノピリジン (410mg) およびクロロギ酸アリル (270mg) を加え 3 時間攪拌した。反応液を氷水にあけて酢酸エチルで希釈し、5% 硫酸水素カリウム水を用いて水層を酸性にした後、抽出・分液した。有機層を食塩水、炭酸水素ナトリウム水および食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をメタノール (30ml) に溶解し、シリカゲル (10.5g) を加え室温で 3 日間静置した。反応物にクロロホルム (150ml) を加え、シリカゲルを濾別し、クロロホルム/メタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル、次いで酢酸エチル/アセトン) により精製し、アリル {(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[ (アリルオキシ) カルボニル] オキシ]エチル)-2-[2-(4-[(アミノカルボニル) オキシ]メチル)フェニル]-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン -1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (409mg) を得た。

## 参考例 13



139



## 工程a)

- 5-アセチルチオフエン-2-カルボン酸(41.44g)、p-トルエンスルホン酸・一水和物(926mg)、エチレングリコール(226g)およびトルエン(500ml)の混合物を加熱還流下に13時間、共沸脱水し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去し、褐色液体を得た。これをTHF(500ml)に溶かし、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(19.22g)とTHF(750ml)の混合物へゆっくり滴下し、2時間後、10%水酸化ナトリウム水溶液(1000ml)を加えた。不溶物を濾過し、濾液を酢酸エチルで抽出した。
- 10 有機層を水洗(2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下除去し、[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チエン-2-イル]メタノールを得た。このものは精製することなく次工程に用いた。

## 工程b)

- 15 前項で得られた[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チエン-2-イル]メタノールをTHF(240ml)に溶かし、1N塩酸(48ml)を加え、室温で2時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム(4.04g)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下除去し、1-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]エタノールを得た。このものは精製することなく次工程に用いた。

20

## 工程c)

前項で得られた1-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]エタノンをDMF(84ml)に溶かし、イミダゾール(27.11g)を加え、氷冷下、tert-ブチルジメチルクロロシラン(30.01g)を滴下し、30分後、氷水(250ml)を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製し、1-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)チエン-2-イル]エタノン(46.53g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.11(s, 6H), 0.93(s, 9H), 2.53(s, 3H), 4.87(d, 2H, J=0.9 Hz), 6.92(d, 1H, J=3.8Hz), 7.56(d, 1H, J=3.8Hz).

#### 工程d)

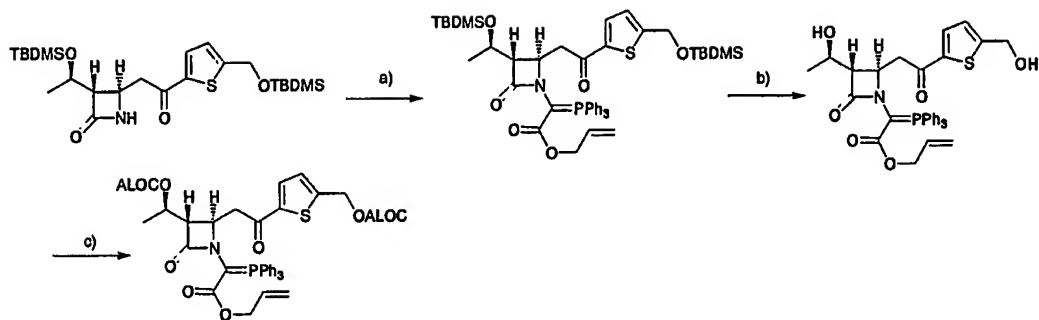
- 10 1-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)チエン-2-イル]エタノン(19.75g)をTHF(200ml)に溶かし、トリエチルアミン(11.08g)を加え、-78℃に冷却し、1N-リチウムヘキサメチルジシラザン(87.63ml)を滴下後、クロロトリメチルシラン(9.52g)を滴下して1時間攪拌した。この反応混合物にヘキサン(200ml)を加え、これを水(300ml)へ注ぎ、ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下除去し、tert-ブチル(ジメチル)[(5-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}チエン-2-イル)メトキシ]シランを得た。このものは精製することなく次工程に用いた。

#### 工程e)

- 前項で得られたtert-ブチル(ジメチル)[(5-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル}チエン-2-イル)メトキシ]シランと(2R,3R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソ-2-アゼチジニル アセテート(20.99g)より、参考例3と同様にして、(3S,4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-{2-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)チエン-2-イル]-2-オキソエチル}アゼチジン-2-オン(10.32g)を得た。

- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.069(s, 3H), 0.075(s, 3H), 0.12(s, 3H+3H), 0.87(s, 9H), 0.94(s, 9H), 1.24(d, 3H, J=6.2Hz), 2.87(dd, 1H, J=5.4Hzと2.2Hz), 3.07(dd, 1H, J=16.9Hzと10.1Hz), 3.34(dd, 1H, J=6.9Hzと3.3Hz), 4.07-4.11(m, 1H), 4.18-4.24(m, 1H), 4.89(d, 2H, J=0.7Hz), 6.08(s, 1H), 6.94(s, 1H, J=3.9Hz), 7.58(d, 1H, J=3.9Hz).

## 参考例 1 4



## 5 工程a)

参考例 4 と同様にして、参考例 1 2 で得た (3S, 4R)-3-((1R)-1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-4-{2-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]チエン-2-イル]-2-オキソエチル}アゼチジン-2-オン (4.92g) よりアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-2-{2-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]チエン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (2.90g) を得た。

LC-MS (m/e) : 856 (M+1).

## 工程b)

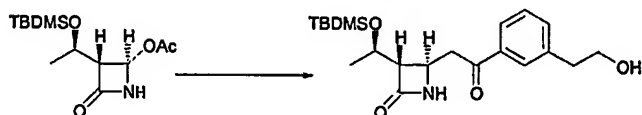
前項で得たアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-2-{2-[5-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]チエン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (2.90g) をアセトニトリル (58ml) に溶かし、0℃で三フッ化ホウ素エーテル錯体 (2.89g) を加え室温で 24 時間攪拌し、0.1M リン酸緩衝液 (pH 6.86, 87ml) を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下除去し、アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-ヒドロキシエチル)-2-{2-[5-(ヒドロキシメチル)チエン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。この

ものは精製することなく次工程に用いた。

#### 工程c)

前項で得られたアリル ((2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-{2-[5-(ヒドロキシメ  
5 チル)チエン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホ  
ラニリデン)アセテートを塩化メチレン(30ml)に溶かし、N,N-ジメチルアミノピリジン(2.98  
g)を加え、氷冷下、クロロギ酸アリル(2.45g)を加え、室温で一晩攪拌し、クロロホルムと  
冷硫酸水素カリウム水溶液を加えて抽出・分液した。有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリ  
ウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去  
10 した後に、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精  
製し、アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリルオキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-{2-[5-  
(((アリルオキシ)カルボニル]オキシ)メチル)チエン-2-イル]-2-オキソエチル}-4-オキソ  
アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(2.56g)を得た。

#### 15 参考例 15



参考例 1 と同様にして、tert-ブチル(ジメチル)(3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニ  
ル}フェノキシ)シランの代わりにトリエチル[2-(3-{1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニ  
ル}フェニル)エトキシ]シランを用いて、(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリ  
20 ル]オキシ]エチル)-4-{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-オキソエチル}アゼチジン  
-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.26 (d, 3  
H, J = 6.2 Hz), 1.46 (br. t, 1 H, J = 4.8 Hz), 2.89 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz と 5.4 Hz),  
2.95 (t, 2 H, J = 6.5 Hz), 3.18 (dd, 1 H, J = 10.2 Hz と 17.7 Hz), 3.46 (dd, 1 H, J  
25 = 3.0 Hz と 17.7 Hz), 3.91 (broad dt, 2 H, J = 4.8 Hz と 6.5 Hz), 4.10-4.14 (m, 1  
H), 4.20-4.26 (m, 1 H), 6.13 (broad s, 1 H), 7.42-7.52 (m, 2 H), 7.80-7.83 (m, 2

H).

## 参考例 1 6



- 5 参考例 1 5 で得られた (3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-{2-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-オキソエチル}アゼチジン-2-オン (3.0g) と三塩化ルテニウム (79mg) をアセトン (77ml) に溶かし、室温で過ヨウ素酸ナトリウム (3.3g) の水 (40ml) 溶液を滴下し、30分攪拌した。さらに過ヨウ素酸ナトリウム (0.66g) の水 (4ml) 溶液を加え3時間攪拌した。不溶物をセライト濾過で除き、アセトンを減圧除去
- 10 し、水層 (約50ml) に飽和食塩水 (100ml) を加え酢酸エチル (3X50ml) で抽出した。有機層を合せて硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去して (3-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル]フェニル)酢酸 (2.72g) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.24 (d, 3H, J = 6.2Hz), 2.91 (dd, 1 H, J = 2.2, 5.2 Hz), 3.19 (dd, 1H, J=10.0Hzと17.7Hz), 3.43 (dd, 1H, J = 3.1Hzと17.7 Hz), 3.72 (s, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 6.39 (broad s, 1 H), 7.44-7.53 (m, 2 H), 7.84-7.88 (m, 2 H).
- 15

## 参考例 1 7

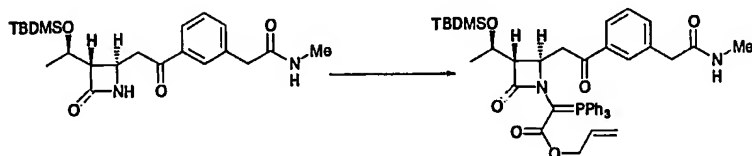


- 20 参考例 1 6 で得られた (3-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル]フェニル)酢酸 (2.62g)、4-ジメチルアミノピリジン (78mg) および2.0Mメチルアミン/ THF (3.3ml) を塩化メチレン (25ml) に溶解し、0℃で1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (1.2
- 25 4g) を加え6時間攪拌した。さらに1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミ

ド 塩酸塩 (0.13g) および2.0Mメチルアミン/ THF (0.33ml) を加え1夜反応した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (50ml) を加え酢酸エチル (100ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (2X50ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製して2-(3-[(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}フェニル)-N-メチルアセトアミド (1.96g) を得た。

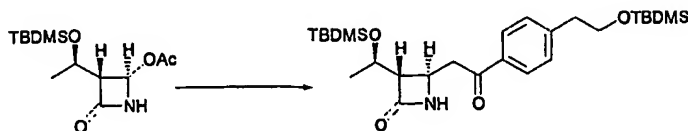
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H), 0.88 (s, 9 H), 1.26 (d, 3 H, J = 6.3 Hz), 2.79 (d, 3 H, J = 5.0 Hz), 2.89 (dd, 1 H, J = 2.3, 5.4 Hz), 3.17 (dd, 1 H, J = 10.1Hzと17.8 Hz), 3.47 (dq, 1 H, J = 2.9Hzと17.8 Hz), 3.62 (s, 2 H), 4.12-4.16 (m, 1 H), 4.20-4.28 (m, 1 H), 5.62 (broad s, 1 H), 6.33 (broad s, 1 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.54-7.57 (m, 1 H), 7.84-7.87 (m, 2 H).

## 参考例 18



参考例 17 で得られた2-(3-[(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}フェニル)-N-メチルアセトアミド (1.96 g) を用い、参考例 2 の工程a)と同様にして、p-ニトロベンジルグリオキサレート水和物の代わりにアリルグリオキサレート水和物を用いて、アリル[2-(3-[(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-2-(2-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-2-オキソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (2.73g) を得た。

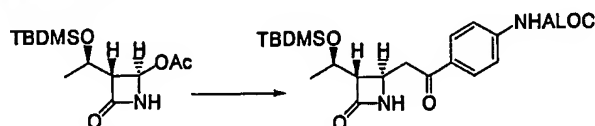
## 参考例 19



参考例 1 と同様にして、tert-ブチル(ジメチル) (3-[1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル]フェノキシ)シランの代わりにtert-ブチル(ジメチル) [2-(4-[1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル]フェニル)エトキシ]シランを用いて、(3S,4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-[2-[4-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)フェニル]-2-オキソエチル]アゼチジン-2-オン(16.3 g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.00 (s, 6 H), 0.11 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.91 (s, 9 H), 1.29 (d, 3 H, J = 6.0 Hz), 2.87-2.94 (m, 3 H), 3.19 (dd, 1 H, J = 10.2 Hz と 17.6 Hz), 3.49 (dd, 1 H, J = 3.0 Hz と 17.6 Hz), 3.85-3.89 (m, 2 H), 4.13-4.18 (m, 1 H), 4.24-4.28 (m, 1 H), 6.16 (broad s, 1 H), 7.32-7.38 (m, 2 H), 7.89-7.93 (m, 2 H).

#### 参考例 2 0

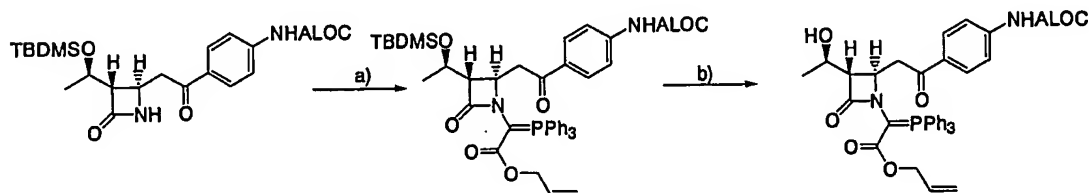


参考例 1 と同様にして、アリル 4-[[ (2R,3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル]フェニルカルバメートを得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.07 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.24 (d, 3H, J=6.2 Hz), 2.86-2.89 (m, 1 H), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 4.69 (d, 2H, J=5.8 Hz), 5.25-5.42 (m, 2H), 5.92-6.01 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.52 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.7 Hz)

20

#### 参考例 2 1



## 工程a)

参考例9の工程a)と同様にして、4-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}フェニルカルバメートを用いて、  
 アリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-[[ (アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-オキソエチ  
 5 ル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-  
 イル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。

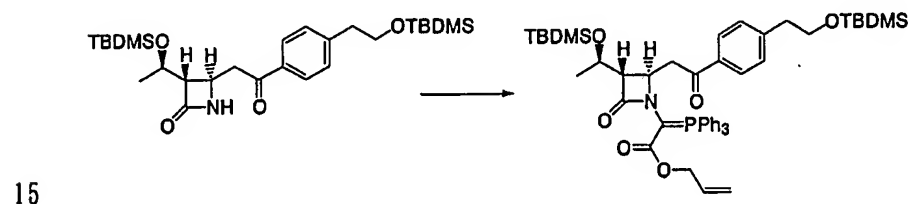
LC/MS (EI) 805 (M+1)

## 工程b)

参考例9の工程b)と同様にして、アリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-[[ (アリルオキシ)カルボニ  
 10 ル]アミノ}フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン  
 -1-イル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。

LC/MS (EI) 691 (M+1)

## 参考例22



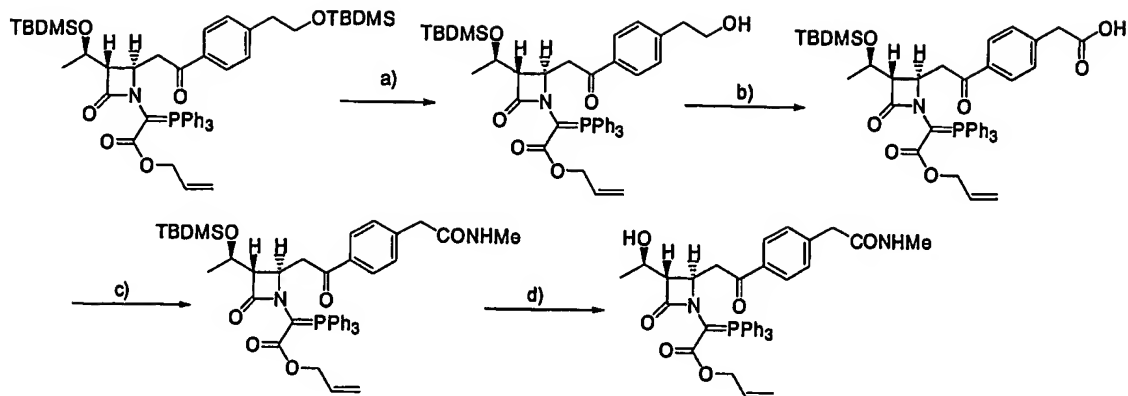
## 工程a)

参考例9の工程a)と同様にして、(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オ  
 キシ]エチル)-4-{2-[4-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)フェニル]-2-  
 20 オキソエチル}アゼチジン-2-オンを用いて、アリル((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジ  
 メチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[4-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エ  
 チル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニ  
 リデン) アセテートを得た。

LC/MS (EI) 865 (M+1)



## 参考例 2 3



5

## 工程a)

アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ]エチル)-2-{2-[4-(2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホニリデン) アセテート (25.7g) を THF (300ml) に溶解した。この溶液に酢酸 (2.95ml)、1M フッ化テトラブチルアンモニウム/ THF 溶液 (26ml) を加え 24 時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ]エチル)-2-{2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-オキソエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホニリデン) アセテート (15.3g) を得た。

LC/MS (EI) 750 (M+1)

## 工程b)

前項で得られた化合物 (3g) をアセトン (30ml) に溶解し、ジョーンズ試薬 (3ml) を加えた。30 分後、酢酸エチルにて希釈し、水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮し目的物 (4-[[ (2R, 3S)

-1-[2-(アリルオキシ)-2-オキソ-1-(トリフェニルホスホラニリデン)エチル]-3-((1R)-1-  
{[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ}エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}  
フェニル)酢酸 (3.17g)を得た。

LC/MS (EI) 764 (M+1)

5

工程 c)

前項で得られた化合物 (3.17g) を塩化メチレン (30ml) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミ  
ド (0.04ml)、塩化チオニル (0.37ml) を加えた。1.5時間後、この反応液を40%メチルアミン  
水溶液 (30ml) と塩化メチレン (10ml) の混合液に滴下した。この反応液を酢酸エチルにて希釈  
し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮しアリル  
[(2R,3S)-3-((1R)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ}エチル)-2-(2-{4-[2-(メチ  
ルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-2-オキソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](ト  
リフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。

10

LC/MS (EI) 777 (M+1)

15

工程 d)

前項で得られた化合物を70%トリフルオロ酢酸水溶液 (45ml) に溶解し、1時間攪拌した。反  
応液を濃縮した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水にて洗  
浄した。有機層を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:  
メタノール=5:1) にて精製し、アリル [(2R,3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[2  
-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]フェニル}-2-オキソエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イ  
ル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (1.82g)  
を得た。

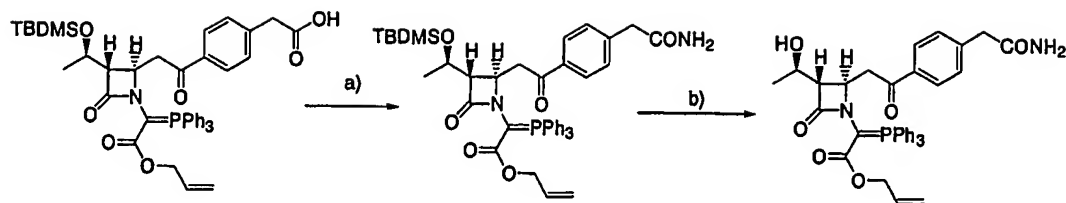
20

LC/MS (EI) 663 (M+1)

25

参考例 2 4

149



## 工程a)

参考例 2 3 の工程c)と同様にして(4-[(2R, 3S)-1-[2-(アリルオキシ)-2-オキソ-1-(トリ  
 5 フェニルホスホラニリデン)エチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ]  
 エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}フェニル)酢酸よりアリル [(2R, 3S)-2-{2-  
 [4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジ  
 メチル)シリル] オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリ  
 デン)アセテートを得た。

10 LC/MS (EI) 763 (M+1)

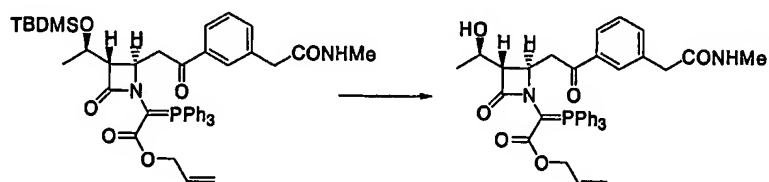
## 工程 b)

参考例 2 3 の工程d)と同様にしてアリル [(2R, 3S)-2-{2-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)  
 フェニル]-2-オキソエチル}-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ]エチル)-  
 15 -4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートよりアリル [(2  
 R, 3S)-2-{2-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニル]-2-オキソエチル}-3-[(1R)-1-ヒドロ  
 キシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを  
 得た。

LC/MS (EI) 649 (M+1)

20

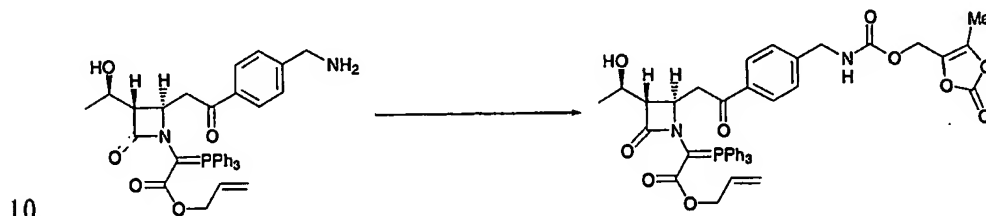
## 参考例 2 5



参考例 2 3 の工程 d) と同様にしてアリル [(2R, 3S)-3-((1R)-1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル] オキシ)エチル)-2-(2-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテートよりアリル [(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{3-[2-(メチルアミノ)-2-オキシエチル]フェニル}-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン) アセテートを得た。

LC/MS (EI) 663 (M+1)

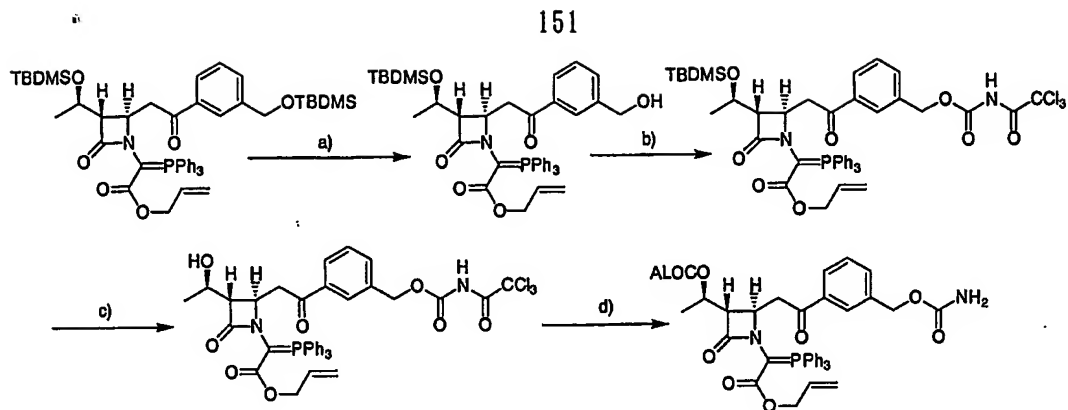
#### 参考例 2 6



参考例 9 で得られたアリル[(2R, 3S)-2-{2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキシエチル}-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.6g)とトリエチルアミン(0.35ml)をTHF (13ml) に溶かし(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 4-ニトロフェニルカーボネート (0.40g)を0℃で加え、2時間攪拌した。さらに(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 4-ニトロフェニルカーボネート (0.80g) とトリエチルアミン(0.35ml)を加え室温で34時間反応した。反応混合物に飽和食塩水(50ml)を加え酢酸エチル(3X50ml)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)により精製しアリル[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メトキシ]カルボニル}アミノ)メチル]フェニル}-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(0.52g)を得た。

20

#### 参考例 2 7



## 工程 a)

参考例 1 2 の工程 a)と同様にしてアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[3-(([[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.978g) よりアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキシエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.358g, 淡黄色アモルファス)を得、原料のアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[3-(([[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (0.308g)を回収した。

アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[3-(([[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート

IR(ATR) 2953, 2927, 2885, 2856, 1743, 1682, 1620, 1437, 1371, 1252, 1103, 833, 775, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 851 (M+1)+.

20

アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキシエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イ

ル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート

IR(ATR) 3417(broad), 2951, 2927, 1740, 1678, 1620, 1439, 1373, 1242, 1103, 833, 775, 752, 717, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 737 (M+1)+.

5

工程 b)

アリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-{2-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-オキシエチル}-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.341g)とピリジン(触媒量)を塩化メチレン(11ml)に溶解し、トリクロロアセチルイソシアネート(514mg)を加え氷冷下に1時間攪拌した。反応液を氷水にあげて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を冷5%硫酸水素カリウム水、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水、食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去しアリル [(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[[[(トリクロロアセチル)アミノ]カルボニル}オキシ)メチル]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(淡黄色アモルファス)を得た。

10  
15

LC/MS (EI) 925.5 (M+1)+.

IR(ATR) 2951, 2931, 1797, 1724, 1605, 1439, 1246, 1169, 1103, 829, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

20 工程 c)

工程 b)で得たアリル [(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[[[(トリクロロアセチル)アミノ]カルボニル}オキシ)メチル]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを精製することなく、アセトニトリル(31ml)に溶解し、氷冷下に三フッ化ホウ素エーテル錯体(568mg)を加え室温で20時間攪拌した。反応液を氷水にあげて酢酸エチルで希釈し抽出・分液した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去してアリル [(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ

25

-2-{3-[[[(トリクロロアセチル)アミノ]カルボニル]オキシ]メチル}フェニル}エチル)ア  
ゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(黄白色アモルファス)を得  
た。

LC/MS (EI) 811 (M+1)+.

5 IR(ATR) 3286(broad), 1794, 1767, 1728, 1508, 1439, 1246, 1169, 1103, 1045, 999, 825,  
748, 690, 667  $\text{cm}^{-1}$ .

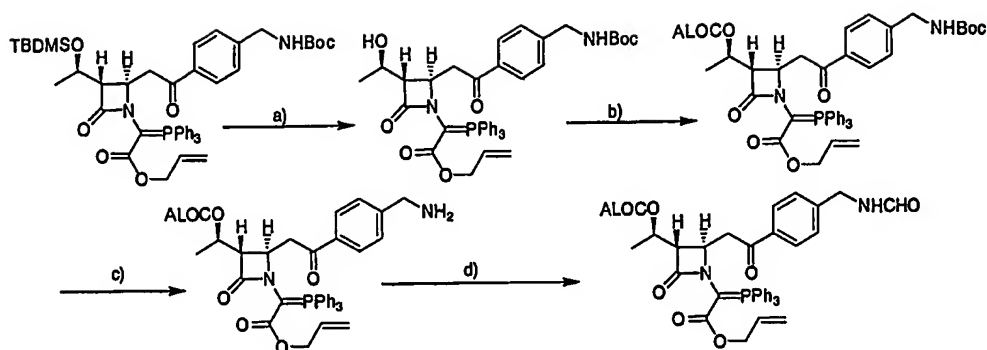
#### 工程 d)

工程 c)で得たアリル [(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ  
10 -2-{3-[[[(トリクロロアセチル)アミノ]カルボニル]オキシ]メチル}フェニル}エチル)ア  
ゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを精製することなく、塩化メ  
チレン(15ml)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン(1.00g)およびクロロギ酸アリル(921mg)  
を加え5日間攪拌した。反応液を氷水にあげてクロロホルムで希釈し、5%硫酸水素カリウ  
ム水を用いて水層を酸性にした後、抽出・分液した。有機層を食塩水、飽和炭酸水素ナトリ  
15 ウム水および食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、次いでクロロホルム/メタノ  
ール=100/1~100/4)により精製し、アリル {(2R, 3S)-3-[(1R)-1-[(アリルオキシ)カルボ  
ニル]オキシ]エチル)-2-[2-(3-[(アミノカルボニル)オキシ]メチル}フェニル)-2-オキソ  
エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(553mg,  
20 黄褐色油状物)を得た。

LC/MS (EI) 750 (M+1)+.

IR(ATR) 3359(broad), 2974, 2939, 1736, 1616, 1250, 1103, 1053, 752, 717, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

154



## 工程 a)

参考例 9 の工程 a) で得られたアリル[(2R, 3S)-2-[2-(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-2-オキソエチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (10.06g) と酢酸 (5.79g) の THF (30ml) 溶液に 1M フッ化テトラブチルアンモニウム/THF 溶液 (60ml) を滴下後、バス温 40℃ で 7 時間加熱後、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび冷食塩水を加えて抽出・分液した。有機層を冷炭酸水素ナトリウム水、冷食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2 次いで酢酸エチルのみ)にて精製し、アリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (7.185g, 褐色アモルファス) を得た。

IR(ATR) 3348(broad), 2978, 1736, 1709, 1682, 1608, 1439, 1365, 1250, 1165, 1103, 752, 717, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 722 (M+1)+.

## 工程 b)

工程 a) で得られた化合物 (7.17g) と 4-ジメチルアミノピリジン (3.64g) の塩化メチレン (70ml) 溶液にクロロギ酸アリル (3.36g) を加え 5 日間攪拌後、。反応液を氷水にあげてクロロホルムで希釈し、5% 硫酸水素カリウム水を用いて水層を酸性にした後、抽出・分液した。有機層を食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水および食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシ



ウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/5、次いで酢酸エチルのみ、次いで酢酸エチル/アセトン=500/15~500/20)にて精製し、アリル {(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[[アリロキシ]カルボニル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-[[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]フェニル)-2-オキソエチル]-4-  
5 オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(5.866g, 黄褐色アモルファス)を得た。

IR(ATR) 3329(broad), 2981, 2935, 1740, 1709, 1682, 1608, 1439, 1365, 1250, 1165, 1107, 752, 717, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 806 (M+1)+.

10

#### 工程 c)

工程 b)で得られた化合物(1.10g)に氷冷下、トリフルオロ酢酸(3ml)を加え、室温に戻して1時間攪拌後、トルエンを加えて減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶かし、氷冷下、炭酸水素ナトリウム水を加え、水層をクロロホルムで3回抽出し、有機層をあわせて食塩水で  
15 洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去してアリル  
((2R, 3S)-3-((1R)-1-[[[アリルオキシ]カルボニル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-(アミノメチル)フェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(黄色アモルファス)を得た。

IR(ATR) 1743, 1674, 1142, 1107  $\text{cm}^{-1}$ .

20 LC/MS (EI) 706 (M+1)+.

#### 工程 d)

文献(Synthesis, 1992, 1058)記載の方法に準じて、工程 c)で得られた化合物(全量)を塩化メチレン(20ml)に溶かし、N-(ジエチルカルバモイル)-N-メトキシホルムアミド(310mg)を  
25 加え、室温で16時間攪拌後、減圧濃縮し、クロロホルムに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム、次いでクロロホルム/メタノール=100/1~

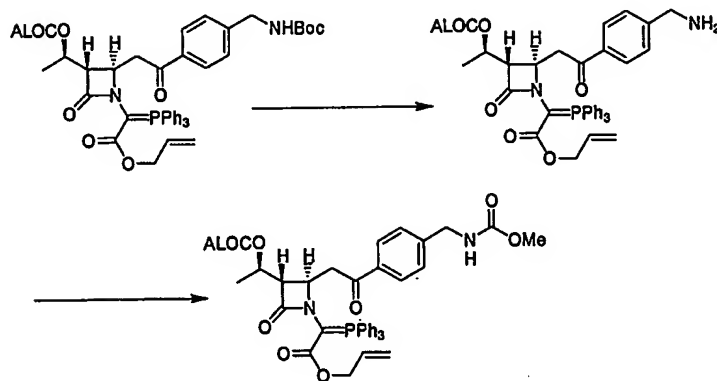
100/5)にて精製し、アリル [(2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリロキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-(2-[4-[(ホルミルアミノ)メチル]フェニル]-2-オキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(721mg, 黄色アモルファス)を得た。

IR(ATR) 3298(broad), 3059, 2935, 1740, 1678, 1608, 1439, 1377, 1450, 1103, 752, 717,

5 690  $\text{cm}^{-1}$ .

LC/MS (EI) 733 (M+1)+.

# 10 参考例 29



参考例 28 の工程 b) で得られたアリル {(2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリロキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-[2-(4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)フェニル]-2-オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート

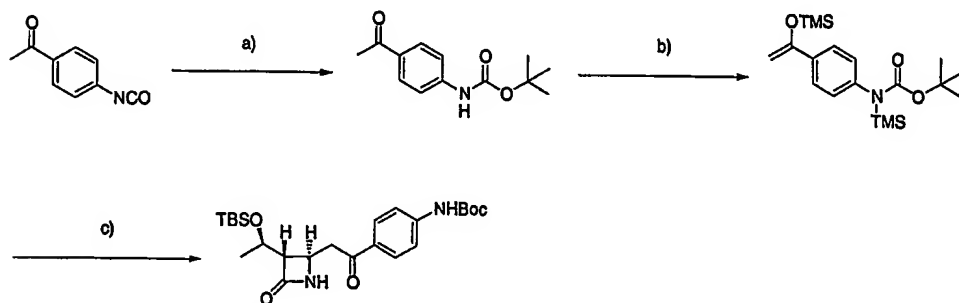
15 (1.258g)を参考例 9 xxx 1 の工程 c)と同様の方法でアリル ((2R, 3S)-3-((1R)-1-[(アリロキシ)カルボニル]オキシ)エチル)-2-[2-[4-(アミノメチル)フェニル]-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートとし、これを THF (20ml)に溶かし、トリエチルアミン(1.0ml)を加えた後、クロロギ酸メチル(151mg)を加え、5 時間攪拌した。反応液を氷水にあげて酢酸エチルで抽出・分液した。有機層を食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2、次いで酢酸エチルのみ)にて精製し、

アリル {(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[[アリルオキシ]カルボニル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-[[[メトキシカルボニル]アミノ]メチル]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(801mg, 黄白色アモルファス)を得た。

IR(ATR) 3305(broad), 3059, 2942, 1740, 1250, 1103, 752, 717, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

5 LC/MS (EI) 764 (M+1)<sup>+</sup>.

### 参考例 30



### 10 工程 a)

4-アセチルフェニルイソシアナート(20.00g)、*t*-ブチルアルコール(31.00g)およびジ  
オキサン(60mL)の混合物を60℃に加熱し、これにトリエチルアミン(20.40g)を滴下し6  
時間攪拌後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで希釈し、抽出・分離した。有機層を飽和炭  
酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒  
15 を減圧下除去し、薄黄色粉末状残渣を得た。これにヘキサン100mLを加え、20分間攪拌後、  
濾取・洗浄後減圧下にて乾燥して

- (N- *tert*-ブトキシカルボニル)-アミノアセトフェノ  
ン(24.61g)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47(s, 9H), 2.56(s, 3H), 7.42(d, 2H, J=20Hz), 7.90(d, 2H, J= 20Hz)

### 20 工程 b)

前項で得られた

- (N- *tert*-ブトキシカルボニル)-アミノアセトフェノン(23.20g)を塩化  
メチレン(116mL)に溶かし-10℃から-15℃に冷却した。これにトリエチルアミン(20.98g)、

トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルエステル 43.84 g の順にゆっくりと滴下し同温度で 1.5 時間攪拌後、ヘキサンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去し、tert-ブチル トリメチルシリル(4-[1-[(トリメチルシリル)オキシ]ビニル]フェニル)カルバメート(36.4g)を得た。

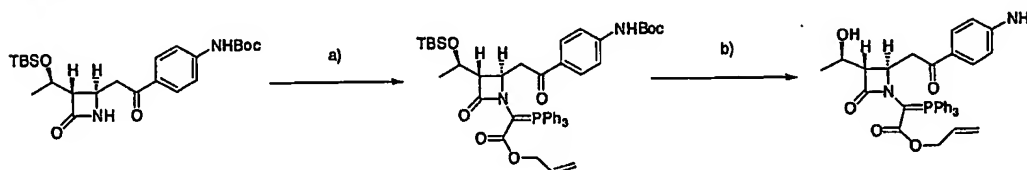
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.17(s, 9H),  $\delta$  0.24(s, 9H),  $\delta$  1.48(s, 9H), 4.38(s, 1H), 4.86(s, 1H), 6.98(d, 2H,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.52(d, 2H,  $J=16\text{Hz}$ )

#### 工程 c)

- 10 前項で得られた化合物 (約 98.60mmol) と (2R, 3R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソ-2-アゼチジニル アセテート(28.34g)の塩化メチレン溶液(727mL)に室温で沃化亜鉛(9.44g)を加え同温度で 4 時間攪拌した。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで希釈し、抽出・分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去し、粗生成物を得、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、tert-ブチル 4-[[[(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル]フェニルカルバメート(24.60 g)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.07(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.24(d, 3H,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.87(dd, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$  と 5.2Hz), 3.11(dd, 1H,  $J=10.0\text{Hz}$  と 17.6Hz), 3.41(dd, 1H,  $J=2.8\text{Hz}$  と 17.2Hz), 4.08-4.12(m, 1H), 4.20-4.23(m, 1H), 6.11(s, 1H), 6.71(s, 1H), 7.47(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.89(d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ )

#### 参考例 3 1



- 25 工程 a)

参考例 9 の工程 a) と同様にして、参考例 30 の工程 c) で得た tert-ブチル 4-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル]フェニルカルバメートよりアリル[(2R, 3S)-2-(2-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-オキソエチル)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(30.3g)を得た。

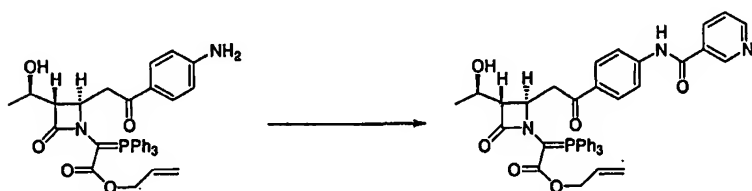
LC/MS (EI) 822 (M+1)

#### 工程 b)

10 参考例 9 の工程 b) と同様にして、前項で得られた化合物(3.0g)よりアリル[(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(2.53g)を得た。

LC/MS (EI) 607 (M+1)

#### 15 参考例 3 2

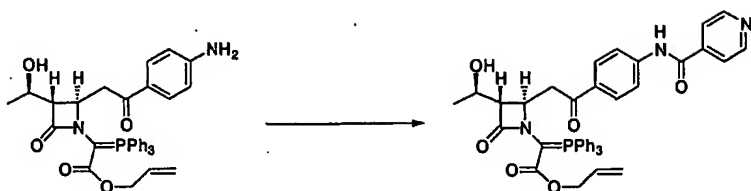


参考例 3 1 の工程 b) で得られたアリル[(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(2.51g)をピリジン(50mL)に溶かし 0℃に冷却した。これにニコチノイルクロライド塩酸塩(0.85g)のピリジン溶液(50mL)をゆっくりと滴下し同温度で10分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出・分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水の順に用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、溶媒を減圧下除去し、アリル[(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{4-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](ト

リフェニルフォスフォラニリデン)アセテート (3.32g) を得た。

LC/MS (EI) 712 (M+1)

### 5 参考例 3 3

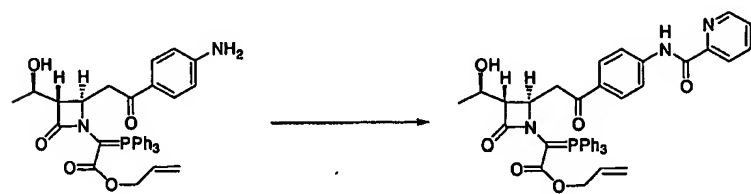


参考例 3 2 と同様にし、さらに反応温度を 50℃にして、参考例 H2 の工程 b) で得たアリル  
 {(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オ  
 キソアゼチジン-1-イル} (トリフェニルフォスフォラニリデン) アセテートよりアリル  
 10 ((2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[2-[4-(イソニコチノイルアミノ)フェニル]-2-  
 オキソエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル) (トリフェニルフォスフォラニリデン) アセテ  
 ートを得た

LC/MS (EI) 712 (M+1)

### 15

#### 参考例 3 4



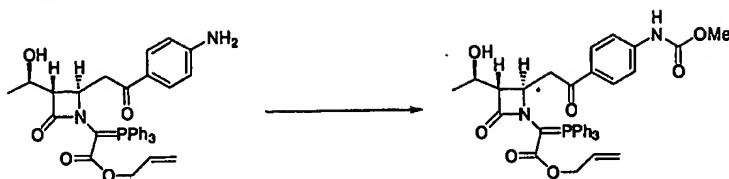
参考例 3 2 と同様にして、参考例 3 1 の工程 b) で得たアリル {(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフ  
 エニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル} (ト  
 20 リフェニルフォスフォラニリデン) アセテート (2.50g) よりアリル [(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒド  
 ロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[(ピリジン-2-イルカルボニル)アミノ]フェニ

ル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテート(2.69g)を得た

LC/MS (EI) 712 (M+1)

5

### 参考例 3 5

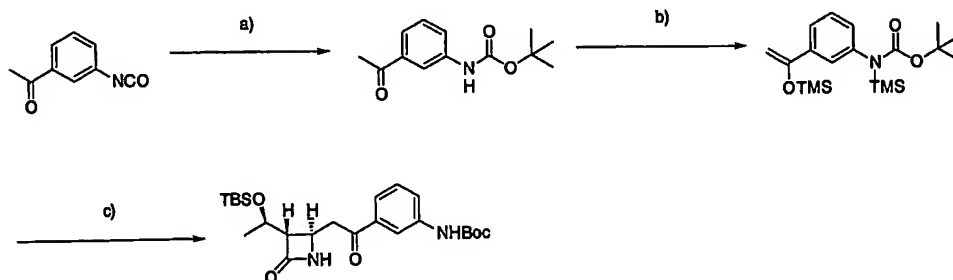


参考例 3 2 と同様にして、参考例 3 1 の工程 b) で得たアリル{(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテートよりアリル[(2R, 3S)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-(2-{4-[(メトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテートを得た

LC/MS (EI) 665 (M+1)

15

### 参考例 3 6



#### 工程 a)

参考例 3 0 の工程 a) と同様にして、3-アセチルフェニルイソシアナート(25.00g)、*t*-ブチルアルコール(38.75g)より *m*-(*N*-*tert*-ブトキシカルボニル)-アミノアセトフェノン(33.78g)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

1.52 (s, 9H), 2.60 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.91 (s, 1H)

工程 b)

- 参考例 30 の工程 b) と同様にして、前項で得られた m- (N- tert-ブトキシカルボニル) -ア  
5 ミノアセトフェノン 33.78g より tert-ブチル トリメチルシリル (3-{1-[(トリメチルシリル)  
オキシ]ビニル}フェニル)カルバメート (55.7g) を得た。

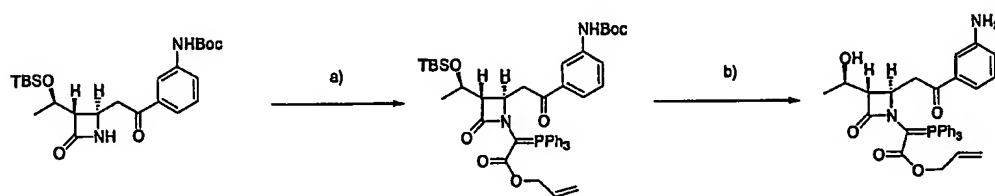
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.17 (s, 9H), 0.24 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 4.42 (s, 1H), 4.89  
(s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.20 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.0Hz)

工程 c)

- 10 参考例 30 の工程 c) と同様にして、前項で得られた化合物より tert-ブチル  
3-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチ  
ジン-2-イル]アセチル}フェニルカルバメート (52.9g) を得た。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.08 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.25 (d, 3H, J=6.4Hz), 2.89  
(dd, 1H, J=2.4Hz と 5.2Hz), 3.16 (dd, 1H, J=10.4Hz と 17.6Hz), 3.45 (dd, 1H, J=3.2Hz と  
15 18.0Hz), 4.09-4.14 (m, 1H), 4.21-4.23 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, J=8.0Hz),  
7.60 (t, 2H, J=8.0Hz), 7.97 (s, 1H)

### 参考例 37



### 20 工程 a)

参考例 9 の工程 a) と同様にして、参考例 36 で得た tert-ブチル  
3-[[ (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチ  
ジン-2-イル]アセチル}フェニルカルバメート (34.49g) よりアリル  
[(2R, 3S)-2-(2-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}-2-オキソエチ



ル)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート(40.90g)を得た。

LC/MS (EI) 822 (M+1)

工程 b)

- 5 参考例 9 の工程 b)と同様にして、前項で得られた化合物(10.0g)よりアリル{(2R, 3S)-2-[2-(3-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスホラニリデン)アセテート(8.01g)を得た。

LC/MS (EI) 607 (M+1)

#### 10 参考例 3 8

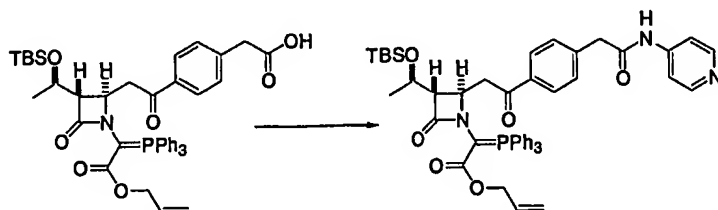


参考例 3 2 と同様にして、参考例 3 7 の工程 b)で得られたアリル{(2R, 3S)-2-[2-(3-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートよりアリル[(3S, 4R)-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートを得た。

- 15 ロキシエチル]-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-{3-[(ピリジン-3-イルカルボニル)アミノ]フェニル}エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートを得た。

LC/MS (EI) 712 (M+1)

#### 参考例 3 9



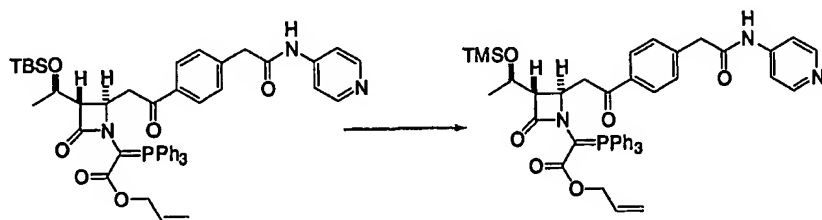
20

参考例 2 3 の工程 b) で得られた(4-[(2R, 3S)-1-[2-(アリルオキシ)-2-オキソ-1-(トリフェニルホスホラニリデン)エチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]

エチル)-4-オキソアゼチジン-2-イル]アセチル}フェニル)酢酸 (3.76g) を塩化メチレン (40ml) に溶解し、ジメチルホルムアミド (1 滴)、塩化チオニル (0.43ml) を加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮した。これを塩化メチレン (40ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.43ml)、4,4-ジメチルアミノピリジン (1.8g)、4-アミノピリジン (0.93g) を加え 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、重曹水、食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) にて精製し、アリル [(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]フェニル]エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.0g) を得た。

10 LC/MS (EI) 841 (M+1)

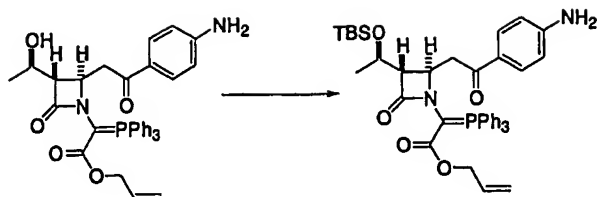
#### 参考例 4 0



参考例 2 3 の工程 d) と実施例 2 の工程 a) と同様にして、参考例 3 9 で得られたアリル [(3S, 4R)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]フェニル]エチル)アゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.0g) より、アリル ((3S, 4R)-2-オキソ-4-(2-オキソ-2-[4-[2-オキソ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)エチル]フェニル]エチル)-3-((1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル)アゼチジン-1-イル) (トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (0.72 g) を得た。

#### 参考例 4 1

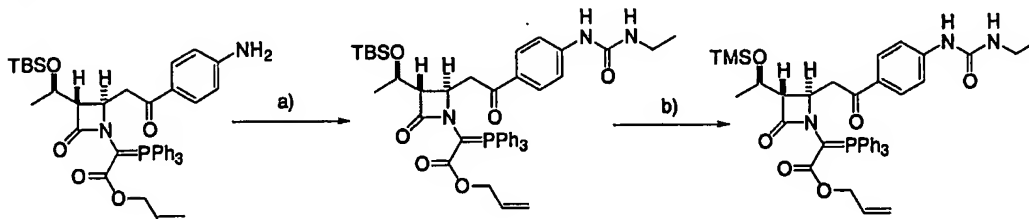
165



参考例 3 1 の工程 b) で得られたアリル{(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスホラニリデン)アセテートをジメチルホルムアミドに溶解し、イミダゾールを加えて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水、食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：3)にて精製し、アリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (2.13 g)を得た。

10 LC/MS (EI) 763 (M+1)

#### 参考例 4 2



#### 工程 a)

15 参考例 4 1 で得られたアリル [(2R, 3S)-2-[2-(4-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (1.92g) をテトラヒドロフランに溶解し、トリエチルアミン (2.43g)、エチルイソシアネート (0.84g) を加えて 50℃にて攪拌した。30 時間攪拌後、反応液に酢酸エチルを加え、重曹水、食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮しアリル{(2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-[[エチルアミノ]カルボニル]アミノ]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ

アゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (2.06g) を得た。

LC/MS (EI) 792 (M+1)

工程 b)

参考例 23 の工程 d) と実施例 2 の工程 a) と同様にして、アリル

- 5 { (2R, 3S)-3-((1R)-1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-[2-(4-[[エチルアミノ]カルボニル]アミノ]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートより、アリル ((2R, 3S)-2-[2-(4-[[エチルアミノ]カルボニル]アミノ]フェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ-3-((1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル)アゼチジン-1-イル}(トリフェニルホスホラニリデン)アセテートを得
- 10 た。

LC/MS (EI) 750 (M+1)

#### 参考例 4 3

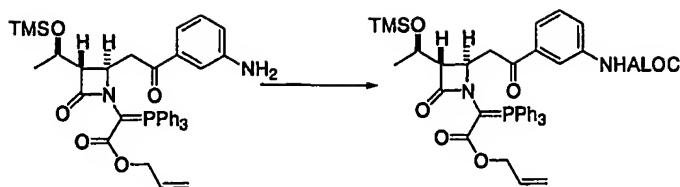


- 15 参考例 2 の工程 b) と同様にして、参考例 3 7 の工程 b) で得られたアリル { (2R, 3S)-2-[2-(3-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテートよりアリル ((2R, 3S)-2-[2-(3-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-4-オキソ-3-((1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル)アゼチジン-1-イル}(トリフェニルフォスフォラニリデン)アセテ
- 20 トを得た。

LC/MS (EI) 679 (M+1)

#### 参考例 4 4

167



参考例 4 3 で得られたアリル((2R, 3S)-2-[2-(3-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-4-オキソ-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]アゼチジン-1-イル)(トリフェニルホスホラニリデン)アセテート (2.24g) を塩化メチレンに溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (2.04 g)、クロロギ酸アリル (1.06 g) を加えて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水、食塩水にて洗浄した。有機層を乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：3)にて精製し、アリル[(2R, 3S)-2-[2-(3-[(アリルオキシ)カルボニル]アミノ}フェニル)-2-オキソエチル]-3-[(1R)-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル]-4-オキソアゼチジン-1-イル](トリフェニルホスホラニリデン)アセテート(1.65 g)を得た。

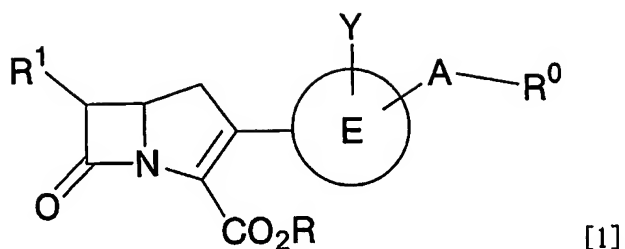
LC/MS (EI) 763 (M+1)

#### 産業上の利用可能性

本発明によって、広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌、特に近年分離頻度の増加が見られ臨床上的大きな問題となっているペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) や  $\beta$ -ラクタメース非産生性アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) などペニシリン結合蛋白 (PB P) 変異にともない既存  $\beta$ -ラクタム剤に幅広く耐性を獲得したインフルエンザ菌に対して優れた抗菌活性を有し、経口吸収性の高い  $\beta$ -ラクタム薬剤を提供することができる。

## 請求の範囲

## 1. 式 [1]:

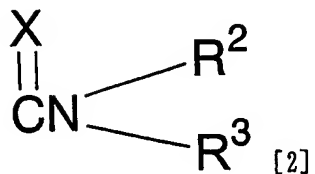


- 5 [式中、環 E はベンゼン環またはチオフエン環を表す。

R¹ は C₁—C₃ アルキルまたは水酸基により置換された C₁—C₃ アルキルを表す。

- A は —(CH₂)ᵣ— (式中、r は 1～3 を表す)、—(CH₂)ₛ—O—(CH₂)ₜ— (式中、s および t はそれぞれ独立して 0～3 を表す)、—(CH₂)ₛ—S—(CH₂)ₜ— (式中、s および t は前記と同じ意味を表す)、—(CH₂)ₛ—NRᵃ—(CH₂)ₜ— (式中、s および t は前記と同じ意味を表し、Rᵃ は水素原子または置換されていてもよい C₁—C₆ アルキルを表す)、—(CH₂)ₛ—NRᵃ—CRᵇ=N—(CH₂)ₜ— (式中、Rᵃ、s および t は前記と同じ意味を表し、Rᵇ は水素原子または置換されていてもよい C₁—C₆ アルキルを表す)、—(CH₂)ₛ—NRᵃ—C(—NRᵇRᶜ)=N—(CH₂)ₜ— (式中、Rᵃ、Rᵇ、s および t は前記と同じ意味を表し、Rᶜ は水素原子または置換されていてもよい C₁—C₆ アルキルを表す) を表す。

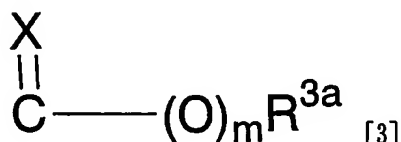
R⁰ は水素原子または式 [2]:



- 20 (式中、X は酸素原子または硫黄原子を表し、R² および R³ はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよい C₁—C₆ アルキル、③置換されてい

- もよい  $C_3-C_7$ シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくは⑥置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 $R^2$  および  $R^3$  が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を形成することもできる。) を表すほか、

下記式 [3]:



- (式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、mは0または1を表し、 $R^{3a}$ は水素原子、置換されていてもよい  $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい  $C_3-C_7$ シクロアルキル、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、または置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すが、Xが酸素原子でかつ  $m=1$  の場合に限って  $R^{3a}$  はさらに加えて、生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、 $t=0$  でかつ  $m=1$  の場合には  $R^{3a}$  は水素原子以外の基を表す。) を表す。

Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

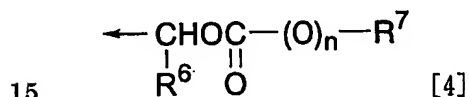
- Yは水素原子、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_7$ シクロアルキル、保護されていてもよい水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルオキシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、 $-NR^4R^5$ 、 $-OCONR^4R^5$ 、 $-CONR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4SO_2NR^4R^5$  もしくは  $-NR^4CONR^4R^5$  を表すか、または保護されていてもよい水酸基、 $C_1-C_6$ アルキルオキシ、 $C_1-C_6$ アルキルチオ、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニル、 $C_2-C_7$ アルキルカルボニルオキシ、 $C_2-C_7$ アルキルオ

キシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、  
 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-OCONR^4R^5$ 、 $-CONR^4SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-NR^4SO_2NR^4R^5$ および $-NR^4CONR^4R^5$ から選択される置換基で置換された $C_1-C_6$ アルキルを表わす。ただし、アミノは適当な保護  
 5 基により保護されていてもよい。Yは環Eに複数置換することもできる。

$R^4$ と $R^5$ はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、③置換されていてもよい $C_3-C_7$ シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくは  
 10 ⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、 $R^4$ と $R^5$ は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

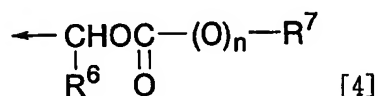
で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

2. 生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基が、式[4]:



[式中、 $R^6$ は水素原子または $C_1-C_6$ アルキルを表す。 $R^7$ は置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキル、置換されていてもよい $C_3-C_7$ シクロアルキルを表す。 $n$ は0または1を表す。]で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

20 3. Rが、式[4]:

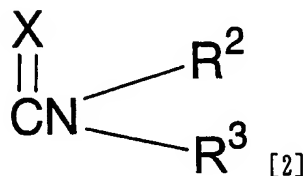


[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ および $n$ は請求項2における意味と同義である。]で表される基である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

25 4. Rがピバロイルオキシメチルである請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

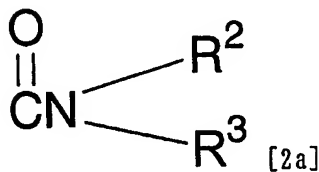


5. Rが水素原子である請求項1記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
6. R<sup>1</sup>が1-ヒドロキシエチルである請求項1～5のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 5 7. R<sup>0</sup>が水素原子である請求項1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
8. R<sup>0</sup>が、式[2]:



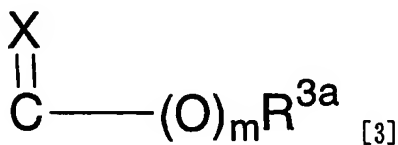
- 10 [式中、X、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1における意味と同義である。]で表される基である請求項1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

9. R<sup>0</sup>が、式[2a]:



- 15 [式中、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は請求項1における意味と同義である。]で表される基である請求項1～6のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10. R<sup>0</sup>が、式[3]:

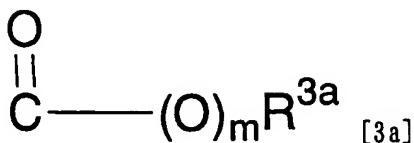


20

- [式中、X、mおよびR<sup>3a</sup>は請求項1における意味と同義である。]で表される基

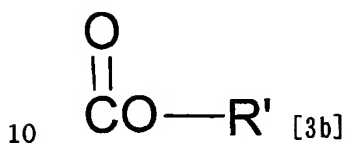
である請求項 1～6 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

11.  $R^0$  が、式 [3a] :



5 [式中、 $m$  および  $R^{3a}$  は請求項 1 における意味と同義である。] で表される基である請求項 1～6 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

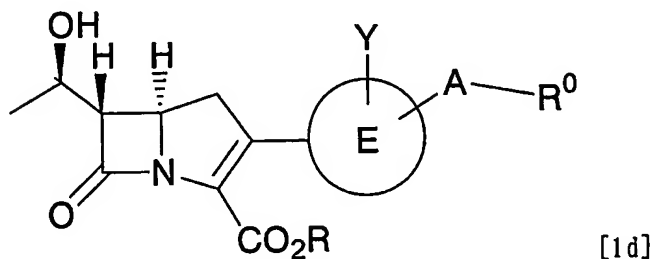
12.  $R^0$  が、式 [3b] :



[式中、 $R'$  は生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。] で表される基である請求項 1～6 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

13. 式 [1d] :

15



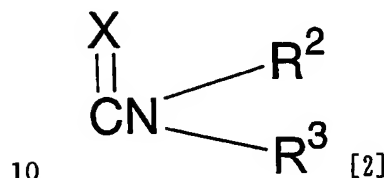
[式中、環 E はベンゼン環またはチオフェン環を表す。]

A は  $-(\text{CH}_2)_r-$  (式中、 $r$  は 1～3 を表す)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、 $s$  および  $t$  はそれぞれ独立して 0～3 を表す)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{S}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、 $s$  および  $t$  は前記と同じ意味を表す)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^a-$  (C

20

$\text{H}_2)_t-$  (式中、s および t は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^a$  は水素原子または置換されていてもよい  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルを表す)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^a-\text{CR}^b=\text{N}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、 $\text{R}^a$ 、s および t は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^b$  は水素原子または置換されていてもよい  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルを表す)、 $-(\text{CH}_2)_s-\text{NR}^a-\text{C}(-\text{NR}^b\text{R}^c)=\text{N}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、s および t は前記と同じ意味を表し、 $\text{R}^c$  は水素原子または置換されていてもよい  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキルを表す) を表す。

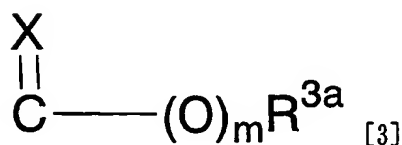
$\text{R}^0$  は水素原子または式 [2] :



(式中、X は酸素原子または硫黄原子を表し、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよい  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、③置換されていてもよい  $\text{C}_3-\text{C}_7$  シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくはは環内にヘテロ原子を含んでもよいアリール、⑤置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでもよいアラールキル、もしくは⑥置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を表すか、または、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が一緒になって窒素原子と共に置換されていてもよい 3 ないし 7 員のヘテロ環を形成することもできる。) を表すほか、

下記式 [3] :

20



(式中、X は酸素原子または硫黄原子を表し、m は 0 または 1 を表し、 $\text{R}^{3a}$  は水素原子、置換されていてもよい  $\text{C}_1-\text{C}_6$  アルキル、置換されていてもよい  $\text{C}_3$

—C<sub>7</sub>シクロアルキル、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、または置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すが、Xが酸素原子でかつm=1の場合に限ってR<sup>3a</sup>はさらに加えて、生

5 体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表すこともできる。ただし、t=0でかつm=1の場合にはR<sup>3a</sup>は水素原子以外の基を表す。)を表す。

Rは水素原子または生体内で加水分解されてカルボキシル基を再生する基を表す。

Yは水素原子、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、保護されていて

10 もよい水酸基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>もしくは—NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>を表すか、または保護されてい

15 てもよい水酸基、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルチオ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルカルボニルオキシ、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルオキシカルボニル、保護されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子、シアノ、—NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—OCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—CONR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、—NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>および—NR<sup>4</sup>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>から選択される置換基で置換されたC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表わす。ただし、アミノは適当な保護基により保護されていてもよい。Yは環Eに複数置換することもできる。

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>はそれぞれ独立して①水素原子、②置換されていてもよいC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、③置換されていてもよいC<sub>3</sub>—C<sub>7</sub>シクロアルキル、④置換されていてもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアリール、⑤置換されてい

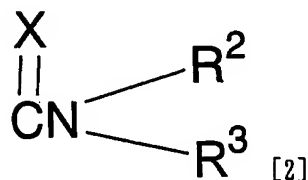
25 てもよい、もしくは環内にヘテロ原子を含んでいてもよいアラルキル、もしくは⑥置換されていてもよい3ないし7員のヘテロ環を表すか、または、R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>は窒素原子と一緒になってピロリジン、ピペリジンまたはアゼパンを形成してもよい。]

で表されるカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

14.  $R^0$ が水素原子である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

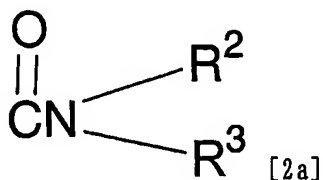
15.  $R^0$ が、式[2]:

5



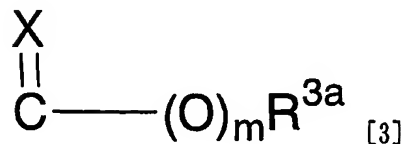
[式中、X、 $R^2$ および $R^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10 16.  $R^0$ が、式[2a]:



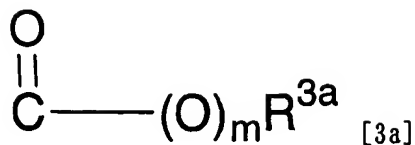
[式中、 $R^2$ および $R^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

15 17.  $R^0$ が、式[3]:



[式中、X、mおよび $R^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

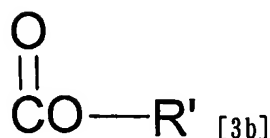
20 18.  $R^0$ が、式[3a]:



[式中、 $m$ および $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

19.  $\text{R}^0$ が、式[3b]:

5

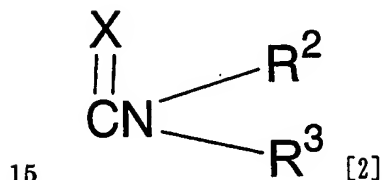


[式中、 $\text{R}'$ は請求項12における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

20.  $\text{R}$ が水素原子である請求項13～19のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

21. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が水素原子である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

22. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[2]:

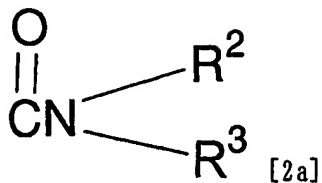


15

[式中、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

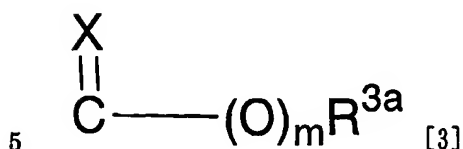
23. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[2a]:

20



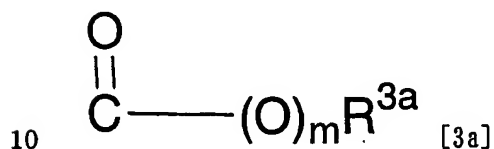
[式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

24. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[3]:



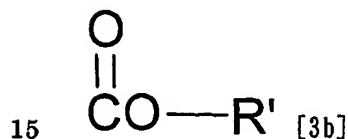
[式中、X、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

25. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[3a]:



[式中、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

26. 環Eがベンゼン環、 $\text{R}^0$ が、式[3b]:

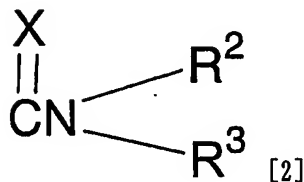


[式中、 $\text{R}'$ は請求項12における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

27. Rが水素原子である請求項21~26のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

28. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0～3を表す）、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す）、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$ （式中、 $R^a$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$ （式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、 $R^0$ が水素原子である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

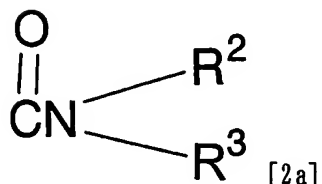
29. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0～3を表す）、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す）、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$ （式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$ （式中、 $R^a$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$ （式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す）、 $R^0$ が、式[2]：



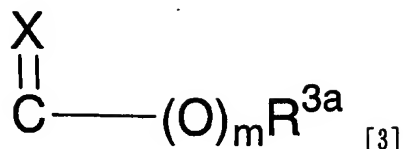
〔式中、X、 $R^2$ および $R^3$ は請求項13における意味と同義である。〕で表される基である請求項13のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。



30. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[2a]:

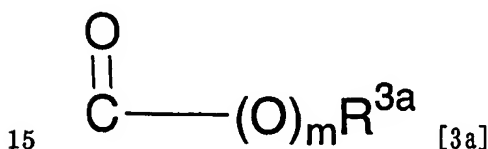


- [式中、 $R^2$ および $R^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
31. 環Eがベンゼン環、Aが $-(CH_2)_v-O-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(CH_2)_v-S-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-(CH_2)_w-$  (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^a$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $-(CH_2)_v-NR^a-CR^b=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^b$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、もしくは $-(CH_2)_v-NR^a-C(-NR^bR^c)=N-(CH_2)_w-$  (式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、vおよびwは前記と同じ意味を表し、 $R^c$ は水素原子または置換されていてもよい $C_1-C_6$ アルキルを表す)、 $R^0$ が、式[3]:



(式中、X、mおよびR<sup>3a</sup>は請求項13における意味と同義である。)で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

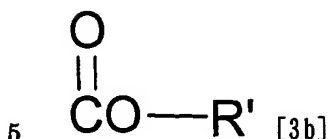
- 5 32. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{S}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>a</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{CR}^b=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、R<sup>a</sup>、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>b</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、もしくは $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{C}(-\text{NR}^b\text{R}^c)=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>c</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、R<sup>0</sup>が、[3'a]:



(式中、mおよびR<sup>3a</sup>は請求項13における意味と同義である。)で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

33. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_v-\text{O}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwのいずれかは0でもう一方は0~3を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{S}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>a</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、 $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{CR}^b=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、R<sup>a</sup>、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>b</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、もしくは $-(\text{CH}_2)_v-\text{NR}^a-\text{C}(-\text{NR}^b\text{R}^c)=\text{N}-(\text{CH}_2)_w-$ (式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、vおよびwは前記と同じ意味を表し、R<sup>c</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルを表す)、R<sup>0</sup>が、[3'a]:

=N-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>- (式中、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、v および w は前記と同じ意味を表し、R<sup>c</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルを表す)、R<sup>0</sup> が、式 [3b]:

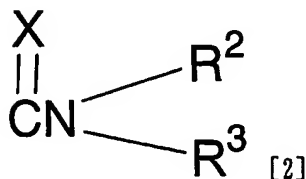


[式中、R' は請求項 12 における意味と同義である。] で表される基である請求項 13 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

34. R が水素原子である請求項 28 ~ 33 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

10 35. 環 E がベンゼン環、A が -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH- あるいは -NH-, R<sup>0</sup> が水素原子である請求項 13 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

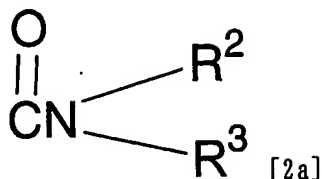
15 36. 環 E がベンゼン環、A が -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH- あるいは -NH-, R<sup>0</sup> が、式 [2]:



20 [式中、X、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は請求項 13 における意味と同義である。] で表される基である請求項 13 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

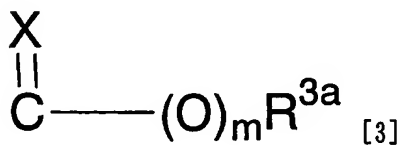
37. 環 E がベンゼン環、A が -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH- あるいは -NH-, R<sup>0</sup> が、

式 [2 a]:



- 5 [式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

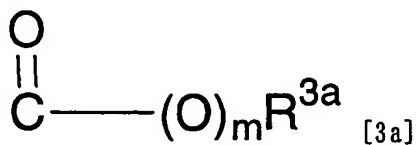
38. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、  
式 [3]:



- 10 [式中、X、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

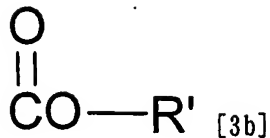
39. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、

- 15 式 [3 a]:



[式中、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

40. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、 $\text{R}^0$ が、  
20 式 [3 b]:

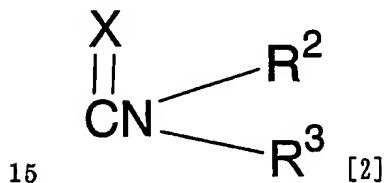


[式中、R' は請求項 1 2 における意味と同義である。] で表される基である請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5 4 1. R が水素原子である請求項 3 5 ~ 4 0 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

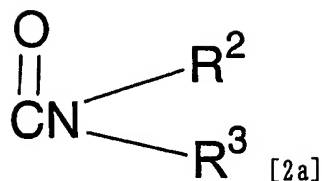
4 2. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバロイルオキシメチル、R<sup>0</sup> が水素原子である請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物  
10 またはその医薬品として許容される塩。

4 3. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバロイルオキシメチル、R<sup>0</sup> が、式 [2] :



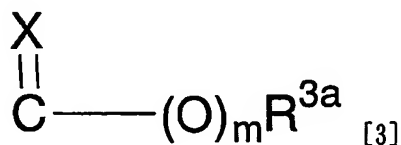
[式中、X、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は請求項 1 3 における意味と同義である。] で表される基である請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

4 4. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバ  
20 ロイルオキシメチル、R<sup>0</sup> が、式 [2 a] :



[式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

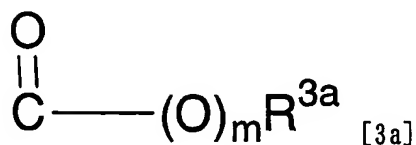
45. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、 $\text{R}^0$ が、式[3]:



[式中、X、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容され

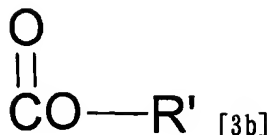
- 10 る塩。

46. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、 $\text{R}^0$ が、式[3a]:



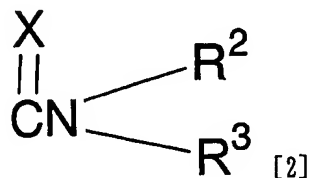
- 15 [式中、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基である請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

47. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、 $\text{R}^0$ が、式[3b]:

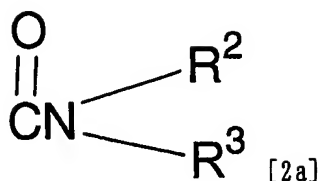


〔式中、R' は請求項 1 2 における意味と同義である。〕で表される基である請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 4 8. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバロイルオキシメチル、R<sup>0</sup> が水素原子、Y が水素原子であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 10 4 9. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバロイルオキシメチル、Y が水素原子、R<sup>0</sup> が、式 [2]：

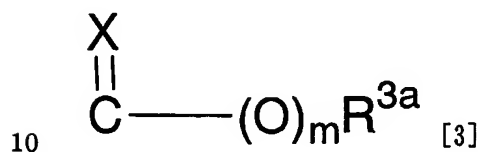


- 15 〔式中、X、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は請求項 1 3 における意味と同義である。〕で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。
- 20 5 0. 環 E がベンゼン環、A が  $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$  あるいは  $-\text{NH}-$ 、R がピバロイルオキシメチル、Y が水素原子、R<sup>0</sup> が、式 [2 a]：



- 5 [式中、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

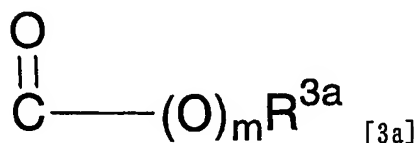
51. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、Yが水素原子、 $\text{R}^0$ が、式[3]:



[式中、X、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

15

52. 環Eがベンゼン環、Aが $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ あるいは $-\text{NH}-$ 、Rがピバロイルオキシメチル、Yが水素原子、 $\text{R}^0$ が、式[3a]:

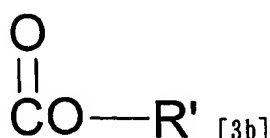


- 20 [式中、mおよび $\text{R}^{3a}$ は請求項13における意味と同義である。]で表される基であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合



位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 3. 環 E がベンゼン環、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、R がピバロイルオキシメチル、Y が水素原子、 $R^0$  が、式 [3 b] :



- [式中、 $R'$  は請求項 1 2 における意味と同義である。] で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 4. 環 E がベンゼン環、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONH_2$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 5. 環 E がベンゼン環、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONHMe$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 6. 環 E がベンゼン環、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONMe_2$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請

求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5 7. Y が水素原子である請求項 5 4 ~ 5 6 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5 8. R が水素原子である請求項 5 4 ~ 5 7 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

5 9. 環 E がベンゼン環、R がピバロイルオキシメチル、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONH_2$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

6 0. 環 E がベンゼン環、R がピバロイルオキシメチル、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONHMe$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

6 1. 環 E がベンゼン環、R がピバロイルオキシメチル、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONMe_2$  で表される基であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

6 2. 環 E がベンゼン環、R がピバロイルオキシメチル、A が  $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$  あるいは  $-NH-$ 、 $R^0$  が  $CONH_2$ 、Y が水素原子であり、ベンゼン環上で A が 7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬

品として許容される塩。

- 6 3. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ あるいは $-CH_2-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくは
- 5 はパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 4. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ あるいは $-O-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位
- 10 もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 5. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONH_2$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対し
- 15 メタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 6. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-O-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ あるいは $-NH-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上で
- 20 Aが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 7. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-(CH_2)_2-$ あるいは $-CH_2-$ 、 $R^0$ が $CONHMe$ 、Yが水素原子であり、ベンゼン環上で
- 25 Aが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 6 8. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが $-OCH_2-$ 、 $-$

CH<sub>2</sub>O-あるいは-O-, R<sup>0</sup>がCONHMe、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 5 69. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが-NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-あるいは-NH-, R<sup>0</sup>がCONHMe、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 10 70. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-あるいは-NH-, R<sup>0</sup>がCONMe<sub>2</sub>、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 15 71. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-あるいは-CH<sub>2</sub>-, R<sup>0</sup>がCONMe<sub>2</sub>、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 20 72. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが-OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-あるいは-O-, R<sup>0</sup>がCONMe<sub>2</sub>、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項13記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

- 25 73. 環Eがベンゼン環、Rがピバロイルオキシメチル、Aが-NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NH-あるいは-NH-, R<sup>0</sup>がCONMe<sub>2</sub>、Yが水素原子であり、ベンゼン環上でAが7-オキソ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンの結合位置に対

しメタ位もしくはパラ位で置換された、請求項 1 3 記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩。

7 4. 請求項 1 ～ 7 3 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする医薬。

- 5 7 5. 請求項 1 ～ 7 3 のいずれか記載のカルバペネム化合物またはその医薬品として許容される塩を有効成分とする抗菌剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11477

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D477/00, A61K31/407, 31/4439, 31/454, 31/5377,  
A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D477/00, A61K31/407, 31/4439, 31/454, 31/5377,  
A61P31/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5034385 A (MERCK & CO., INC.), 23 July, 1991 (23.07.91),	1-28, 35-53, 74-75
Y	Claims; compounds described in examples 14, 15 & JP 4-243881 A & EP 463861 A3	29-34, 54-73
X	EP 444889 A1 (MERCK & CO., INC.), 04 September, 1991 (04.09.91),	1-32, 34-68, 70-72, 74-75
Y	Compounds described in examples 3 to 5, 12, 16 & JP 4-211687 A	33, 69, 73
X	US 5258509 A (MERCK & CO., INC.), 02 November, 1993 (02.11.93),	1-2, 34-68, 70-72, 74-75
Y	Claims; column 4, lines 32 to 36; column 6, lines 16 to 68; column 7, lines 38 to 62; compounds described in examples 8 to 11 & JP 3-223285 A	33, 69, 73

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 16 January, 2003 (16.01.03)	Date of mailing of the international search report 12 February, 2003 (12.02.03)
--	--

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11477

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5256777 A (MERCK & CO., INC.), 26 October, 1993 (26.10.93), Claims; column 6, lines 37 to 48; compounds described in examples 2, 5, 8 & JP 7-278147 A & EP 538016 A1	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 4260627 A (MERCK & CO., INC.), 07 April, 1981 (07.04.81), Claims; compounds described in example 2 & JP 55-69586 A & EP 14792 A1	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 5338875 A (MERCK & CO., INC.), 16 August, 1994 (16.08.94), Claims; compounds described in example 6 & WO 94/11372 A1 & EP 669921 A1 & JP 8-512280 A	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 5821362 A (SUNTORY LTD.), 13 October, 1998 (13.10.98), Claims; column 3, line 5 to column 5, line 21 & EP 612749 A1 & JP 7-70126 A	1-18, 20-25, 27-32, 34-39, 41-46, 48-52, 54, 57-59, 62-64, 67-68
Y		19, 26, 33, 40, 47, 53, 55-56, 60-61, 65-66, 69-73

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D477/00, A61K31/407, 31/4439, 31/454, 31/5377, A61P31/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D477/00, A61K31/407, 31/4439, 31/454, 31/5377, A61P31/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5034385 A (MERCK & CO., INC.) 1991.07.23 請求の範囲、EXAMPLE 14, 15 に記載の化合物等を参照。	1-28, 35-53, 74-75
Y	&JP 4-243881 A &EP 463861 A3	29-34, 54-73
X	EP 444889 A1 (MERCK & CO., INC.) 1991.09.04 請求の範囲、EXAMPLE 3-5, 12, 16 に記載の化合物等を参照。	1-32, 34-68, 70-72, 74-75
Y	&JP 4-211687 A	33, 69, 73

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.01.03

国際調査報告の発送日

12.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子

4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450



C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5258509 A (MERCK & CO., INC.) 1993.11.02 請求の範囲、第4欄第32～36行、第6欄第16～68行、第7	1-32, 34-68,
Y	欄第38～62行、EXAMPLE 8-11 に記載の化合物等を参照。 &JP 3-223285 A	70-72, 74-75 33, 69, 73
X	US 5256777 A (MERCK & CO., INC.) 1993.10.26 請求の範囲、第6欄第37～48行、EXAMPLE 2, 5, 8 に記載の化合 物等を参照。 &JP 7-278147 A &EP 538016 A1	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 4260627 A (MERCK & CO., INC.) 1981.04.07 請求の範囲、EXAMPLE 2 に記載の化合物等を参照。 &JP 55-69586 A &EP 14792 A1	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 5338875 A (MERCK & CO., INC.) 1994.08.16 請求の範囲、EXAMPLE 6 に記載の化合物等を参照。 &WO 94/11372 A1 &EP 669921 A1 &JP 8-512280 A	1-7, 10-14, 17-21, 24-28, 31-35, 38-42, 45-48, 51-53, 74-75
Y		8-9, 15-16, 22-23, 29-30, 36-37, 43-44, 49-50, 54-73
X	US 5821362 A (SUNTORY LIMITED) 1998.10.13 請求の範囲、第3欄第5行～第5欄第21行等を参照。 &EP 612749 A1 &JP 7-70126 A	1-18, 20-25, 27-32, 34-39, 41-46, 48-52, 54, 57-59, 62-64, 67-68
Y		19, 26, 33, 40, 47, 53, 55-56, 60-61, 65-66, 69-73